Münchener Medizinische Wochenschrift

3. Februar 1961 103. Jahrg. Heft 5

Schriftleitung: *Hans Spatz* und *Walter Trummert*, München 38, Eddastraße 1
Verlag: *J. F. Lehmann*, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28. Telefon 53 00 79

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Solingen (Chefarzt: Prof. Dr. med. *H. Major*)

Der Hyperparathyreoidismus — insonderheit die Epithelkörperchenadenome — und seine Beziehungen zum Organismus*)

von H. MAJOR und W. MÜLLER-RUCHHOLTZ

Zusammenfassung: Nach einem Überblick über die pathologische und patho-physiologische Entwicklung in der Klinik der Epithelkörperchen-Überfunktion bzw. der Parathyreoidtumoren muß festgestellt werden, daß auch heute noch nicht sämtliche Fragen bezüglich der Entstehung dieses Krankheitsbildes geklärt sind. Zur Diskussion gestellt wird vor allem die Ansicht, daß es sich beim Epithelkörperchenadenom und dem sogenannten primären Hyperparathyreoidismus, um ein Autonomwerden ursprünglicher Anpassungsregulationen handelt. Das spezifische Hormon der Glandulae parathyreoideae, das Parathormon, reguliert den Kalium- und Phosphorstoffwechsel. Ein Hyperparathyreoidismus wird sich am ehesten am großen Mineralstofflager des Knochensystems auswirken und sich hier, voll ausgeprägt, als Osteodystrophia fibrosa generalisata manifestieren. Das eigentliche Kriterium für die Schwere der Erkrankung ist jedoch die Hyperkalziurie bzw. Hyperphosphaturie, die Nierensteinbildung und die Nephrokalzinose.

Die Therapie des Hyperparathyreoidismus kann nur in der operativen Beseitigung des hyperplastischen und endokrin überaktiven Nebenschilddrüsengewebes bestehen.

Summary: Hyperparathyroidism and Adenoma of the Parathyroid Glands in Relation to the Organism. A survey of the pathology and pathophysiology of parathyroid hyperfunction and parathyroid tumours shows, that as yet, not all problems of the development of this disease have been answered. The concept has been discussed that in parathyroid adenoma and primary hyperparathyroidism, the original regulating mechanism has become autonomous. Parathormone, the hormone of the parathyroid glands, regulates calcium and phosphorus metabolism. Hyperparathyroidism has a primary action on the large mineral deposits of the bones and causes generalized osteodystrophy fibrosa. The actual criterion for the severity of the disease is hypercalcariuria or hyperphosphaturia nephrolithiasis and nephrocalcinosis. The therapy of hyperparathyroidism consists in the operative removal of the hyperplastic or overactive parathyroid tissue.

Résumé: L'hyperparathyroïdie — en particulier les adénomes parathyroïdiens — et ses relations avec l'organisme. Après un aperçu sur l'évolution pathologique et patho-physiologique en clinique de l'hyperfonction parathyroïdienne, respect. des tumeurs parathyroïdiennes, l'auteur constate qu'à l'heure actuelle la totalité des problèmes de la naissance de ce tableau clinique est encore loin d'être élucidée. Il soumet avant tout à la discussion le point de vue selon lequel, dans l'adénome parathyroïdien et de l'hyperparathyroïdie dite primitive, il s'agit d'un passage à l'autonomie de ce qui était primitivement régulation d'adaptation. L'hormone spécifique des corps thyroïdes accessoires, la parathormone, règle le métabolisme du potassium et du phosphore. Une hyperparathyroïdie agira en tout premier lieu sur l'importante réserve de substance minérale du système osseux et se manifestera ici, avec la totalité de ses caractéristiques, sous forme d'ostéodystrophie fibreuse généralisée. Toutefois, le vrai critère en ce qui concerne la gravité de l'affection, est l'hypercalçurie, respect. l'hyperphosphaturie, la néphrolithiase et la néphrocalcinose.

La thérapeutique de l'hyperparathyroïdie ne peut consister que dans l'ablation du tissu hyperplastique et endocrinement hyperactif des corps thyroïdes accessoires.

> Wenn es ein Organ gibt, wo es nicht angeht, von Organerkrankung zu sprechen, sondern wo man funktionell denken muß, so sind es die Nebenschilddrüsen *(Fanconi)*.

Zu den zuletzt entdeckten und vor allem richtig gewerteten Organen des menschlich-tierischen Körpers gehören die **Epithelkörperchen.** *Sandström* hat 1880 ihre selbständige Bedeutung erkannt, ihren anatomischen Aufbau untersucht und ihnen den Namen Glandulae parathyreoideae gegeben. *Kohn* führte 1895 die Bezeichnung „Epithelkörperchen" ein. *Gley* sowie *Vassale* und *Generali* fanden 1891 bzw. 1896 in experimentellen Untersuchungen das Auftreten tetanischer Krämpfe nach ihrer Exstirpation. *Santi* scheint um 1900 die erste Ge-

*) Herrn Prof. Dr. *Wendt* zum 60. Geburtstag gewidmet.

schwulst dieser Organe beobachtet zu haben, während *Askanazy* (1906) erstmals an einen Zusammenhang zwischen Epithelkörperchentumoren und einer Ostitis fibrosa generalisata gedacht hat. *v. Recklinghausens* Arbeit über dieses nach ihm benannte Krankheitsbild der Ostitis fibrosa generalisata, heute besser: Osteodystrophia fibrosa generalisata, erschien 1891, nachdem vorher bereits *Stansky* (1839), *Froriep* (1840), *Engel* (1864) sowie *Langendorff* und *Mommsen* (1877) über analoge Knochenveränderungen berichtet hatten. *Erdheim* schließlich hat in seinen Tierexperimenten den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Mineralstoffwechsel aufgewiesen und 1928 seine Untersuchungen in den Worten zusammengefaßt: „Unerschütterlich aber bleibt die Tatsache, daß die Epithelkörperchen mit dem Kalkstoffwechsel sehr innig zusammenhängen und daher bei allen Skeletterkrankungen, bei denen Anomalien der Kalkablagerung bestehen, vergrößert sind."

Schlagenhaufer hat 1915 diese Theorie gleichsam auf den Kopf gestellt, indem er die Parathyreoidtumoren an den Anfang der Kausalkette stellte und ihre operative Entfernung empfahl. Das Verdienst, die Entwicklung weitergetrieben zu haben, muß in der Folgezeit den Klinikern zugeschrieben werden. Den Beweis der Bedeutung der Epithelkörpertumoren für die Osteodystrophia fibrosa generalisata lieferten die Chirurgen, wenn auch in den zwanziger Jahren bereits die Amerikaner angefangen hatten, von der experimentellen Seite her weitere Klarheit über die Beziehung zwischen Kalziumstoffwechsel, Parathormon und Nieren zu schaffen *(Hanson, Collip* u. a.). Die klinisch-biochemische Forschung nahm der morphologischen die Führung ab. Um die gleiche Zeit wurde auch die Osteodystrophia fibrosa localisata abgegrenzt *(Mandl)*.

In der Regel liegen die Epithelkörperchen paarweise den Rückflächen beider Schilddrüsenlappen an, jedoch kann ihre Zahl zwischen 1 und 12 schwanken *(Herxheimer)*. Neben dieser Unregelmäßigkeit der Zahl steht die Unregelmäßigkeit der Lage. Die Epithelkörperchen werden in der Häufigkeit abgeirrter Keime von keinem anderen Organ übertroffen. Von 336 Beobachtungen fand *Norris* dystope Epithelkörperchen 20mal im Mediastinum, 9mal innerhalb des Schilddrüsenparenchyms und 2mal hinter dem Ösophagus. Über gleiche Befunde berichteten *MacCallum, Cope, Krauss* sowie *Keating* und *Cook*. Die Ursache für eine vergebliche operative Suche wird also in den seltensten Fällen in einem tatsächlichen Fehlen des Adenoms als vielmehr in der Häufigkeit ihrer abnormen Lage begründet sein. *Krauss* zieht deswegen ganz richtig die Folgerung mit den Worten: „Von höchster Bedeutung aber ist, daß der retrosternale Raum bis in den Thymus hinein, der retrotracheale bis zur Bifurkation und der retroösophageale Raum, soweit dies eben möglich ist, abgesucht wird, um nicht einen Tumor zu übersehen. Wird ein solcher gefunden, so soll die Freude darüber nicht dazu verleiten, die Operation vorzeitig zu beenden, sondern die systematische Absuche muß fortgesetzt werden, um nicht einen zweiten Tumor zu belassen, der dann in Kürze sicher das Rezidiv mit sich bringen wird."

Bei der Besprechung der **Parathyreoidtumoren** sei zunächst betont, daß es funktionell völlig stumme Formen gibt *(Denk, Capps)*, daß aber andererseits auch eine Epithelkörperchenüberfunktion, der sogenannte Hyperparathyreoidismus, ohne regelrechte Tumoren beobachtet wird. *Selye* teilt die Epithelkörperchengeschwülste wie folgt ein: 1. Zysten (wobei kleinste, kolloidgefüllte Hohlräume auch in normalen Epithelkörperchen häufig sind), 2. mesenchymale Tumoren (die sehr seltenen Angiome, Lipome und Lymphome), 3. Karzinome (ca. 1% der Epithelkörperchentumoren), 4. die endokrin wirksamen Adenome (die im übrigen dazu neigen, sich gerade in ektopischem Gewebe zu entwickeln und die in ca. 6% multipel vorkommen können *[Rambert]*, wobei das Gewicht der entfernten Tumoren zwischen 100 mg und 10 g schwanken kann *[Norris]*).

Wie schon gesagt, ist ein **Hyperparathyreoidismus** nicht unbedingt an einen Epithelkörperchentumor gebunden. Daß die Möglichkeit einer Überfunktion auch bei Fehlen von makroskopisch sichtbarer Vergrößerung einer endokrinen Drüse nicht ausgeschlossen werden kann, hat *Hellström* (1932) im Zusammenhang mit der Osteodystrophia fibrosa generalisata erkannt. *Engfeldt* hat diese These später tierexperimentell untermauert und gezeigt, daß eine Überfunktion anzeigende zytologische Veränderungen bereits längere Zeit einer eigentlichen Organvergrößerung vorausgehen können. *Reischauer* beobachtete bei Patienten über 20 Jahre mit einem Hyperparathyreoidismus in 10—15%, bei Patienten unter 20 Jahren dagegen in 40% keinen Tumor.

Als 3. Form der Epithelkörperchenveränderungen, bei der es zum Hyperparathyreoidismus kommt, sei die diffuse Hyperplasie aller Epithelkörperchen genannt *(Albright-Bloomberg-Castleman-Churchill, Cope, Compere, Eger* und *van Lessen* u. a.).

Physiologisch sind die Nebenschilddrüsen als Schlüssel zum Tresor des Kalk- und Phosphorvorrates des Organismus zu betrachten *(Reischauer)*; „werden durch Übersteuerung der Nebenschilddrüsenwirkung die Türen dieses Tresors zu weit geöffnet, so kommt es zum Bankrott des Organismus durch hemmungslose Verschleuderung des Kalk- und Phosphorvermögens". So außerordentlich wichtig die Funktion des Parathormons für die Regulation des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels auch ist, so ist dieses Hormon doch nur einer der Regulatoren dieses Stoffwechsels — ein Hinweis mehr, daß seine Pathophysiologie nur im Rahmen des gesamten Mineralstoffwechsels verständlich werden kann *(Fanconi)*. Es ist infolgedessen gar nicht sicher möglich, bindende Schlüsse über eine gesteigerte oder verminderte Epithelkörperchenfunktion allein aus Blutspiegelveränderungen des Kalziums und Phosphors zu ziehen *(Engfeldt)*.

Aber auch in das komplizierte Wechselspiel des übrigen Stoffwechsels sind die Epithelkörperchen eingeschaltet, und überall, wo dieses Wechselspiel versagt, kann es die Ursache sein für eine Epithelkörperchenüberbelastung, und die Anpassung kann dann zur autonomen Krankheit in Form von Parathyreoidtumoren entgleisen *(Eger, Bartelheimer, Schmitt-Rohde)*.

Es wurde bereits erwähnt, daß die einzige bekannte, aber außerordentlich wichtige **Funktion des Parathormons** die Regulation des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels ist. Bei parenteralen Gaben steigt der Kalziumspiegel, während der Blutspiegel des anorganischen Phosphors absinkt. Lange Zeit haben sich zur Erklärung der Wirkungsmechanismen zwei Theorien gegenübergestanden: Nach der einen wirkt das Hormon primär auf den Kalziumstoffwechsel durch Angriff am Knochengewebe, während die blutchemischen Veränderungen sekundärer Natur sind; nach der anderen geht die primäre Wirkung über eine Veränderung des elektrolytischen Gleichgewichtes der Körperflüssigkeiten durch Beeinträchtigung des Phosphorstoffwechsels in den Nieren, während die Knochenveränderungen sekundärer Natur sind.

Dieses Dilemma: Knochentheorie *(Thomson* und *Collip, Jaffe, Selye, Fanconi, Bartelheimer, Schmitt-Rohde)* gegen

Nierentheorie (*Albright* und *Ellsworth, Harrison* und *Harrison, Eger, Hellner, Schüpbach* u. a.) ist in den letzten Jahren gleichsam durch einen Kompromiß gelöst worden. Sowohl *Selye* als auch *Albright* hatten vor einem Jahrzehnt bereits durchblicken lassen, daß es eine Reihe von Beobachtungen gäbe, die jeweils besser durch die Theorie des anderen zu erklären sei. *Talmage, Kraintz* und *Buchanan* sowie *Fanconi* haben sich in jüngster Zeit wieder eindeutig für den dualistischen Wirkungsmechanismus ausgesprochen.

In zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten gelang es nicht nur, Osteodystrophia fibrosa generalisata-artige Knochenveränderungen, sondern gleichzeitig auch Nebenschilddrüsenvergrößerungen bzw. -adenome zu erzeugen *(Erdheim, Oberling-Guerin, Schmidtmann, Karcher, Katase, Rutishauser, Malcolm-Griesbach-Bielschowsky)*.

Welche Störungen aber nun letzlich zur **Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus** führen, ist heute noch nicht endgültig gesichert. Die einen sprechen von pluriglandulären Störungen *(Hoffheinz, Aresky, Mandl, Wilton)*, andere suchen das primum movens im Zwischenhirn *(Zacher, Krauss, Schmeer, Schüpbach, Hellner)*, während *Karcher, Husslein, Kienböck, Bergstrand, Hellström* lediglich der Auffassung sind, daß es sich bei den Epithelkörperchentumoren um etwas Sekundäres handelt.

Bekannt und auch experimentell untermauert ist die Tatsache, daß alle Störungen, die mit einem Absinken des Blutkalziums oder Anstieg des Blutphosphors einhergehen, die Epithelkörperchen belasten und zu ihrer Überfunktion, ja zu einer Adenombildung führen können. Hierzu gehören kalziumarme und phosphorreiche Ernährung *(Engfeldt)*, Kalkaufnahmestörungen durch Achylia gastrica, Magenresektion, Gallenfisteln, Sprue und Vitamin D-Mangel, die Rachitis und Osteomalazie *(Erdheim, Halshofer, Jaffe)*. Immer wieder genannt wird auch der gesteigerte Kalziumverbrauch während der Schwangerschaft und der Laktation. Von den Nierenerkrankungen kommen nach *Sarre* in Frage: Mißbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege, chronische interstitielle Nephritiden. Der gleiche Autor nennt weiter: primäre Störungen im Kalziumhaushalt, z. B. vermehrte Kalziummobilisierung durch Osteomalazie, Morbus *Paget*, Skelettkarzinose, multiples Myelom, Morbus *Cushing*, Vitamin D- und AT 10-Überdosierung oder aber große alimentäre Kalziumaufnahme, wie beim sogenannten Milchtrinkersyndrom beim Magenkranken mit jahrelanger Milch- (und damit Kalzium-) und Alkalizufuhr und wie bei der Behandlung der Tuberkulose mit großen Mengen des Kalziumsalzes der Paraaminosalizylsäure. Alle diese Störungen können zu Nephrokalzinose und Nierensteinbildung und vor allem zu Niereninsuffizienz führen.

Erdheims Theorie der kompensatorischen Arbeitshypertrophie der Epithelkörperchen faßt *Hanke* in den Worten zusammen: „Man könnte sich vorstellen, daß die Steigerung der Epithelkörperchenfunktion, die wir meistens oder gar regelmäßig bei der Osteodystrophia fibrosa morphologisch in Tumoren erblicken, nicht das eigentlich Primäre ist, daß aber in einem bestimmten Stadium der Reiz, der bisher auf das Epithelkörperchen funktionsstimulierend einwirkte, dann zur Noxe wird und die Epithelkörperchenerkrankung jetzt beherrschend den nun manifest gewordenen Krankheitsprozeß weiterführt." Die Regulation schlägt um in eine eigenständige Krankheit, womit sowohl die Operationserfolge als auch die Mißerfolge zu erklären wären. Ganz dieselbe Ansicht vom Selbständigwerden einer ursprünglichen „Zweiterkrankung" vertraten *Berblinger, Geissendörfer* (je länger der Reiz einer Stoffwechselstörung besteht, um so häufiger reagiert die Nebenschilddrüse mit Adenombildung), *Zacher, Hellner, Schmitt-Rohde, Albright u. Mitarb., Selye.*

Der Hyperparathyreoidismus scheint am häufigsten das weibliche Geschlecht während der Geschlechtsreife zu befallen *(Hellner, Hanke, Mandl, Sarre, Zacher)*. Die Verhältniszahlen weiblich : männlich schwanken dabei zwischen 2—4 : 1. Nach *Oswald* kommt die Erkrankung von der Pubertät an in jeder Altersstufe vor, meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, äußerst selten nach dem 60. und ebenso selten im Kindesalter.

Die Symptomatologie des Hyperparathyreoidismus kann vielgestaltig sein. Nach *Uehlinger* kann er auf jeder Entwicklungsstufe stehenbleiben oder in steter Progression im Laufe der Jahre Teilsyndrom an Teilsyndrom fügen.

Einteilungen wurden gegeben von *Albright, Mandl, Selye. Albright* ordnet in: Symptome einer Knochenerkrankung, einer renalen Erkrankung und durch Hyperkalzämie entstandene. *Mandl* trennt einen klassischen Knochentyp mit Adenom, einen renalen Typ mit Adenom, einen gastrointestinalen Typ mit Adenom oder Hyperplasie und einen vierten Typ mit reiner Hyperplasie und ossalen oder renalen Erscheinungen mit oder ohne gastrointestinalen Symptomen.

Selye unterscheidet: typische Osteitis fibrosa, Osteitis fibrosa mit Nierensteinen, Nierensteine ohne Osteitis fibrosa, Osteitis fibrosa mit Niereninsuffizienz, pagetoide Osteitis fibrosa, Marmorknochenkrankheit und schließlich Sklerodermie.

Als **Frühsymptome** sind zu nennen: Brechreiz, Erbrechen, Anorexie, Magenschmerzen, Rücken- und Extremitätenschmerzen, Gangstörungen, Muskelhypotonie, Knochenverdickungen, gröbere Deformierungen sowie endlich Spontanfrakturen. Vor allem Schmerzen im Bereich der Knochen können jahrelang bestehen, ehe objektiv nachweisbare Befunde erhoben werden können; sie werden von Arzt und Patienten als rheumatisch aufgefaßt und entsprechend behandelt.

Für besonders charakteristisch und in manchen Fällen sehr ausgeprägt hält *Uehlinger* die subperiostale Fibroosteoklasie bis zur Bildung von Kortikaliszysten, die sich besonders frühzeitig an der Mittelphalanx und an den Zahnalveolen erkennen läßt: „Usuren im Schaft der Mittelphalangen, Auflockerung und Durchbrechung der knöchernen Zahnalveole", so schreibt er weiter, „sind Frühsymptome und pathognomonisch für den Hyperparathyreoidismus."

Und *Lahey* schreibt: „Wenn die Internisten bei der Erhebung des allgemeinen medizinischen Status besonders daran denken, daß Schwäche, Nierensteine, arthritische Symptome, Nervenwurzeldruckerscheinungen (infolge zusammenbrechender Wirbelkörper) und, wenn geröntgt wird, eine Dekalzifikation sie veranlassen sollte, blutchemische Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluß eines Hyperparathyreoidismus zu machen, dann wird die Diagnose eher gestellt werden, und es wird bessere Endergebnisse geben."

Sowohl *Keating-Cook* wie *Schüpbach* und auch *Black* betonten, daß der Hyperparathyreoidismus gar nicht so selten sei, wie lange angenommen wurde; nur die klassische *Recklinghausen*sche Krankheit, die einfache Knochenerkrankung, sei recht selten.

Bekanntlich ist das Knochensystem das große Mineralstofflager, und da nun einmal das Parathormon der bedeutsamste physiologische Faktor zur Mobilisation der Mineralien aus dem Skelett ist (*Cantarow-Trumpes* u. a.), nimmt es nicht wunder, daß sich hier ein Hyperparathyreoidismus leicht auswirkt *(Hellner)*.

Albright und *Reifenstein* erklären den circulus vitiosus von übersteigertem Knochenumbau als wesentliches Merkmal des

Skelettprozesses folgendermaßen: Zur Knochenbildung kommt es der Belastung entsprechend überall da, wo es erforderlich ist; werden nun die Knochen weicher (vermehrte Dekalzifikation, z. B. durch Hyperparathyreoidismus), so wirkt der Stress um so stärker, was eine gesteigerte osteoblastische Aktivität bedingt. Der einsetzende Strom von Kalzium und Phosphor in die neugebildete Matrix untersättigt weiter den Blutgehalt, was ein neuer Reiz zu gesteigerter Dekalzifizierung ist — und damit ist der Kreis geschlossen. Die Wirkung auf den Knochen kann aber auch ausbleiben, worauf *Albright u. Mitarb.* immer wieder hingewiesen haben. Ihrer Auffassung nach ist die Knochenbeteiligung abhängig vom Kalziumgleichgewicht des Organismus; nehme der Patient so viel Kalzium zu sich, wie er mit Stuhl und Urin verliere, dann könne der Knochenanbau mit dem gesteigerten Abbau Schritt halten. Praktisch komme das darauf hinaus, ob er viel Milch trinke oder nicht (siehe auch *Denk, Black, Rambert).*

Der wesentliche Vorgang am Skelettsystem ist eine generalisiert einsetzende Entkalkung des Knochens. Röntgenologisch stellt sich diese als feinfleckige Schattenminderung, besonders am Schädel, dar. Dabei wird die Kortikalis verdünnt und spongiosiert, die Trabekelzeichnung wird verwaschen und der Markraum verbreitert.

In den Anfangsstadien sollte man diese osteoporotischen Veränderungen da suchen, wo sie sich am leichtesten zeigen, nämlich am Schädel, Kieferknochen, Wirbelkörper, Schienbein sowie Mittelhandknochen. Der Knochen wird dabei biegund schneidbar wie bei der Osteomalazie. Auch Zahnlockerungen mit nachfolgendem Ausfall seien als Symptom des Hyperparathyreoidismus genannt.

Nach *Selye* ist oft eine der ersten Klagen der Patienten, daß sie kleiner würden; *Reischauer* beschreibt Längenabnahmen bis zu 40 cm. Das hat seine Ursache in Wirbelsäulenveränderungen, die sich bevorzugt in der Lendenwirbelsäule abspielen. Der Nucleus pulposus drückt tief in die erweichten Wirbelkörper ein, so daß diese als bikonkave Scheiben erscheinen; außerdem brechen die Wirbelkörper auch regelrecht ein *(Black),* wobei es zu Diskushernien in den Knochen hinein kommt *(Selye).* So kann die Gesamthöhe der Wirbelkörper geringer werden als die der Intervertebralscheiben. Dadurch bedingt, kann es zu grotesken Deformierungen des Rumpfes kommen.

Sicherlich ist beim **voll ausgeprägten Krankheitsbild** der Osteodystrophia fibrosa generalisata das Auftreten wabig durchsetzter Zysten eines der hervorstechendsten Merkmale. Trotz ihrer Bedeutung für die Diagnose sind sie aber nicht unbedingt notwendig, sondern vielmehr mögliche sekundäre Bildungen. Außerdem können sie nicht nur bei der Osteodystrophia fibrosa generalisata fehlen, sondern auch bei anderen Systemerkrankungen auftreten *(Askanazy, Zacher, Reischauer* und *Looser).*

Was über die Zysten hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Diagnosestellung einer Osteodystrophia fibrosa generalisata und ihrer Eigenschaft als unspezifische Gewebsreaktion gesagt wurde, gilt genauso für die sogenannten Riesenzelltumoren. Anfangs hat man sie für echte Riesenzellsarkome gehalten. Heute scheint die *Konjetzny*sche Auffassung die am besten begründbare: „Die Riesenzelltumoren sind regenerative Fehl- und Überschußbildungen, die auf Grundlage bestimmter Schädigungen des Knochens bzw. Knochenmarks, bestimmter Gewebsdisposition (ähnlich der Keloiddisposition) und sicher auch ganz bestimmter örtlicher Verhältnisse sich entwickeln." Er sieht ihren Ausgang in mechanisch und traumatisch entstandenen Markblutungen.

Außer am Knochen spielt sich beim Hyperparathyreoidismus auch an den **Nieren** einiges ab, ja heute wissen wir, daß die Nierenveränderungen der Index für die Schwere der Krankheit sind *(Albright-Baird-Cope-Bloomberg, Bartelheimer).*

Albright und *Reifenstein* teilen die den Harntrakt betreffenden Symptome in folgende drei Gruppen ein: Die erste Gruppe ist gebunden an die Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie, die zweite an die Harnsteinbildung und die dritte an Kalkeinlagerung ins Nierenparenchym.

Mit der Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie des Hyperparathyreoidismus sind gewöhnlich eine Polyurie und Polydipsie verbunden, eine Beobachtung, die zu einer Verwechslung mit einem Diabetes insipidus führen kann.

Gehäufte Beobachtungen multipler bzw. rezidivierender Nierensteinbildungen bei einem Hyperparathyreoidismus führten zu der Mahnung, bei jedem Nierenstein auch an eine Epithelkörperchen-Überfunktion zu denken, ehe es zu spät ist *(Blackwell, Boeminghaus, Hellström, Nägele).* Zwischen 3—5% aller Nierensteinträger haben einen Hyperparathyreoidismus als Ursache.

Nach *Black* ist die metastatische Kalkablagerung in den Nieren, die Nephrokalzinose, die wahrscheinlich ernsteste Komplikation des ganzen Hyperparathyreoidismus; sie ist unbedingt verbunden mit einer Störung der Nierenfunktion, kommt es doch hierbei zur Ablagerung von Kalksalzen innerhalb des Nierenparenchyms: in Epithelien und Basalmembranen der Tubuli und Sammelkanälchen, in Glomerulusschlingen, Gefäßwänden und im Niereninterstitium. Ausgedehnte Parenchymverkalkungen mit begleitender interstitieller Entzündung können schließlich zu sekundärer Schrumpfniere führen. Meist sind derartige Nierenverkalkungen röntgenologisch sichtbar. Neben dieser Nephrokalzinose gibt es jedoch auch noch rückbildungsfähige Nierenfunktionsstörungen unter dem Bild einer akuten Nephrose, wobei röntgenologisch meist keine Nephrokalzinose nachweisbar ist und die Veränderungen nach Normalisierung des Blutspiegels zurückgehen. Die Ursache liegt wahrscheinlich in einer reversiblen Schädigung der Tubuluszellen durch die Hyperkalzämie.

Nach all dem Gesagten ist es verständlich, daß sich das Bedeutungsschwergewicht einer ursprünglich als reine Knochenerkrankung angesehenen Störung so völlig verlagert hat.

Wir haben bereits gehört, daß die **Hyperkalzämie als pathognomonisches Zeichen** mit großer Zurückhaltung zu betrachten ist *(Hanke),* denn es gibt zahlreiche andere Krankheitsprozesse mit einem erhöhten Kalkspiegel: Morbus *Paget*, *Boeck*sches Sarkoid, Skelettmetastasen, chronische Osteomyelitis, multiples Myelom, nach übermäßiger Milch- und Alkaliaufnahme (milk-drinker-syndrom), D-Hypervitaminose, idiopathisch, Inaktivitätsatrophie des Knochens (z. B. bei Poliomyelitis, Frakturen). Alle diese Krankheiten können übrigens auch zu Nephrokalzinose und Nephrolithiasis führen *(Fanconi).*

Andererseits aber verwischen sich die Grenzen zwischen „hohen Normalwerten" und geringfügiger Hyperkalzämie bei auf andere Weise als sicher diagnostizierten Hyperparathyreoidismusfällen. Blutkalziumwerte von 12 mg% bei gesunden Erwachsenen und von 12,5 mg% bei Kindern können noch als normal gelten *(Woodward, Jaffe* und *Bodansky).* Es sei jedoch ausdrücklich betont, daß sich trotz eines Hyperparathyreoidismus und nachweisbaren Knochenveränderungen die Blutkalziumwerte in normalen Grenzen bewegen können *(Albright-Sulkowitch-Bloomberg),* da hier eine Abhängigkeit vom Plasmaproteingehalt besteht. Bei einer Hypoproteinämie kann ein normal erscheinender Kalziumspiegel schon zuviel

sein; mit anderen Worten: Es ist erforderlich, neben dem Serumkalzium auch den Serumeiweißgehalt zu bestimmen.

Zur Hyperkalzämie kommt meist eine Hyperkalzurie, ohne daß allerdings eine strenge Korrelation zwischen Blutkalkerhöhung und vermehrter Ausscheidung im Urin besteht. Die Blut-Harn-Werte sind immer nur Resultierende aus Zu- und Ausfuhr. Es ist also möglich, daß ohne sichtliche Veränderung des Serumkalziums die Ausscheidung im Urin ansteigt *(Black)*, und ebenso, daß bei einem Blutspiegel von 18 mg% die Kalziurie normal ist *(Reischauer)*. Die Nierenfunktion spielt bei diesen Regulationen eine wichtige Rolle. Als eine zwar komplizierte, aber auch exakte Untersuchungsmethode gilt die Kalzium-Bilanz-Bestimmung *(Cantarow-Trumpes)*.

Bezüglich der Stoffwechselveränderungen des zweiten beim Hyperparathyreoidismus typisch beteiligten Minerals, des Phosphors, sei gesagt, daß es in unkomplizierten Fällen zu einer Verminderung der Serumphosphate kommt; das Ausmaß der Verminderung ist dabei grob proportional dem Serum-Kalzium-Anstieg *(Cantarow-Trumpes)*.

Die Symptomatik des Hyperparathyreoidismus zeigt — wie bereits kurz erwähnt — eine große Schwankungsbreite. Als **Hauptsymptom einer Hyperkalzämie** wird die durch eine vermehrte Kalzium-Ionen-Konzentration bedingte Verminderung der neuromuskulären Erregbarkeit gegenüber mechanischer und elektrischer Reizung in den Vordergrund gestellt *(Black, Hellner, Nothmann, Uehlinger* u. a.*)*. Diese Erregungsrückbildung führt zu einer Hypotonie aller Muskeln, sowohl der quergestreiften als auch der glatten. In dieser Tatsache dürften u. a. die Überbeweglichkeit der Gelenke sowie Schwäche und Müdigkeit und auch die chronische Obstipation ihren Grund haben. Dazu gehören weiter Veränderungen im Ekg (auffallend kurzes ST-Intervall, T-Abflachung, QT-Verkürzungen), Erscheinungen, die postoperativ wieder schwinden.

Als morphologische Folgen des übersteigerten Kalkstoffwechsels finden sich Verkalkungen der weichen Gewebe, neben der Nephrokalzinose besonders Verkalkungen des Herzmuskels. Weiter wurden als Lokalisationen beschrieben: die Leber, das Pankreas, Duodenalschleimhaut, Mastdarm, Blase, willkürliche Muskulatur, Trachealschleimhaut und schließlich Inkrustationen im Bereich des Auges.

Auffallend ist, daß beim Hyperparathyreoidismus die blutbildende Markfunktion trotz ausgedehnter fibröser Knochenveränderungen kaum gestört ist, also eine Anämie nur selten beobachtet wird.

Eine Vielzahl weiterer Symptomenbilder sind von den einen Autoren genannt, von anderen wieder als nichtpathognomonisch für einen Hyperparathyreoidismus bezeichnet worden. Um so mehr Bedeutung gewinnt das Syndrom. Die **Hellnersche Trias** darf als das stabile Grundgerüst der klinischen Symptomatik betrachtet werden. Diese Trias besteht aus Stoffwechselstörung, Knochenerkrankung, Epithelkörperchenadenom. Noch nicht berücksichtigt dabei ist allerdings die heute so wichtige Nierenbeteiligung. Als Syndrom sei weiter genannt die Hyperkalzämie und gleichzeitige Hypophosphatämie, die in erster Linie an einen Hyperparathyreoidismus denken lassen müssen. Es sei aber nochmals betont, daß Beobachtungen mitgeteilt wurden, die keine nachweisbaren Stoffwechselveränderungen hatten und trotzdem an einem durch andere Symptome sich kundtuenden Hyperparathyreoidismus litten, und weiterhin über solche, die nur diese blutchemischen Veränderungen, aber keinerlei klinische Symptome zeigten.

Differentialdiagnostisch gegenüber der im Gefolge eines Hyperparathyreoidismus auftretenden Osteodystrophia fibrosa generalisata müssen genannt werden: Osteoporose, Osteomalazie und Rachitis, Osteogenesis imperfecta, polyostotisch-fibröse Dysplasie, Morbus *Paget*, Osteodystrophia fibrosa localisata, multiples Myelom, Knochenmetastasen, D-Hypervitaminose, Morbus *Boeck* sowie das Milch-Alkali-Syndrom. Die Differentialdiagnose des Hyperparathyreoidismus darf nicht auf dem Röntgenbild aufgebaut werden *(Hellner)*.

Wenn auch der klinische Verlauf des Hyperparathyreoidismus von Fall zu Fall sehr unterschiedlich ist — auch Spontanheilungen sind beobachtet —, so ist die **Prognose** der unbehandelten Erkrankung mehr als dubiös, wobei das Bestehen sogenannter Grundkrankheiten außerordentlich wichtig für die Beurteilung der weiteren Aussichten ist. Ist das Stadium des irreversiblen Schadens, vor allem der Nephrokalzinose, die dann progressiv verläuft, einmal erreicht, dann ist das Schicksal des Patienten praktisch besiegelt, auch wenn das Adenom noch entfernt wird.

Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß die **Therapie** der Wahl in der operativen Entfernung des gewucherten und endokrin-überaktiven Nebenschilddrüsengewebes liegt.

Die Grenzen der rein internen Behandlung sind eng (kalziumreiche Diät, Versuch einer Röntgenbestrahlung der Halsregion).

Operativ gesicherte Adenome werden entfernt. Besteht eine diffuse Hyperplasie, so sollen drei Epithelkörperchen total und das vierte so weit entfernt werden, daß etwa 200 bis 300 mg Gewebe zurückbleiben *(Ellsworth, Cope, Albright-Reifenstein)*. Vor der Exstirpation normaler Epithelkörperchen muß gewarnt werden *(Churchill* und *Cope)*, weil eine spätere Auffindung des Tumors und seine Entfernung nach vorangegangener Verminderung des übrigen Parathyreoidgewebes schwerste tetanische Krämpfe erzeugen kann. Bekanntlich atrophieren die übrigen Epithelkörperchen um so mehr, je stärker ein Adenom endokrin aktiv wird. Die nach gelungener Operation zunächst also funktionsschwachen verbliebenen Epithelkörperchen können daher Schwierigkeiten haben, den Erfordernissen des Kalziumstoffwechsels gerecht zu werden; mit anderen Worten: Es kann zunächst eine gleichsam relative parathyreoprive Situation entstehen.

Von anderen Autoren *(Albright-Reifenstein, Black, Rienhoff* und schon 1933 *Gold)* wurde allerdings als wesentlich für die postoperative Tetaniegefahr das Ausmaß der Skelettbeteiligung an der Erkrankung betont. *Albright-Reifenstein* unterscheiden grundsätzlich zwischen den postoperativen Mineralstoffwechselbewegungen beim Hyperparathyreoidismus ohne und mit Knochenbeteiligung. Im ersten Fall sinke der Serum-Kalzium-Spiegel in 1—4 Tagen zur Norm, während der Phosphorspiegel meist ansteige. Im zweiten Fall sinke das Kalzium auf tetanische Werte, und auch der Phosphor sinke noch weiter ab, da jetzt eine starke Abwanderung der Mineralien in die Knochen einsetzt. Dies sind offenbar die Fälle, von denen *Black* angibt, daß die Phosphorwerte Wochen oder sogar Monate nach der Operation noch erniedrigt sein können. Jedenfalls sind die sofort nach dem Eingriff einsetzenden Mineralstoffwechselveränderungen ein wertvoller Indikator für den Erfolg.

Wenn wir also auch heute eine erfolgreiche Therapie des Hyperparathyreoidismus kennen, so darf zum Schluß doch nicht vergessen werden, daß viele wesentliche Fragen immer noch offen sind und sich weiteren Untersuchungen noch ein fruchtbares Feld bietet.

Schrifttum: Albright, F., Bauer, W., Ropes, M. a. Aub, J. C.: J. Clin. Invest., 7 (1929), S. 139. — Albright, F. a Ellsworth, R.: J. Clin. Invest., 7 (1929),

S. 183. — Albright, F., Bauer, W., Claflin, D. a. Cockrill, J. R.: J. Clin. Invest., 11 (1932), S. 411. — Albright, F., Aub, J. C. a. Bauer, W.: J. Amer. med. Ass., 102 (1934), S. 1276. — Albright, F. a. Bloomberg, E.: J. Urol., 34 (1935), S. 1. — Albright, F., Bloomberg, E., Castleman, B. a. Churchill, E. D.: Arch. Int. Med., 54 (1935), S. 315. — Albright, F., Sulkowitch, H. W. a. Bloomberg, E.: Amer. J. med. Sci., 193 (1937), S. 800. — Albright, F. a. Sulkowitch, H. W.: J. Clin. Invest., 17 (1938), S. 305. — Albright, F.: J. Amer. med. Ass., 117 (1941), S. 527. — Albright, F. a. Reifenstein, E. C.: The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease, Selected Studies; The Williams and Wilkins Company, Baltimore (1948). Aresky, A.: Zentr.-Org. ges. Chir., 84 (1937), S. 442. — Askanazy, M.: Jaffe-Festschrift, Vieweg (1901). — Askanazy, M.: Arb. Path.-Anat. Inst. Tübingen, 4 (1904), S. 398. — Askanazy, M.: Schweiz. med. J. (1932), S. 107. — Bartelheimer, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 447. — Bartelheimer, H.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1400. — Berblinger: Beitr. path. Anat., 94 (1935), S. 558. — Bergstrand, H.: Acta med. Scand., 52 (1919), S. 791. — Bergstrand, H.: Acta med. Scand., 76 (1931), S. 128. — Bergstrand, H.: Acta chir. Scand., 85 (1941), S. 25. — Black, B. M.: Surg., Gynec., Obstet., 89 (1948), S. 172. — Black, B. M.: Hyperparathyroidism. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. USA (1950). — Black, B. M.: Ann. Surg., 139 (1954), S. 355. — Blackwell, Cl. C.: Amer. J. Surg., 82 (1951), S. 439, ref. in Münch. med. Wschr., 94 (1952), S. 855. — Bodansky, M. a. Duff, V. B.: Nutrit., 21 (1941), S. 179. — Boeminghaus, H.: Medizinische (1953), S. 369. — Cantarow, A. a. Trumpes, M.: Clinical Biochemistry, 5th ed. (1955), W. B. Saunders Company, Philadelphia-London. — Cappes, R. B.: Amer. J. med. Sci., 188 (1934), S. 800. — Churchill, E. D. a. Cope, O.: Surg., Gynec., Obstet., 58 (1934), S. 255. — Collip, J. B.: J. Biol. Chem., 63 (1925), S. 395. — Collip, J. B.: Medicine, 5 (1926), S. 1. — Collip, J. B.: Amer. J. Physiol., 76 (1926), S. 472. — Compere, E. L.: Arch. Surg., 32 (1936), S. 232. — Cope, O.: New England J. Med., 213 (1935), S. 470. — Cope, O.: Ann. Surg., 114 (1941), S. 706. — Cope, O.: J. Missouri med. Ass., 39 (1942), S. 273. — Cope, O.: Clinics, 1 (1943), S. 1168. — Cope, O.: Surg., 16 (1944), S. 273. — Denk, W.: Zbl. Chir., 68 (1941), S. 1794. — Denk, W.: Arch. klin. Chir., 267 (1951), S. 504. — Eger, W.: Klin. Wschr., (1941), S. 353. — Eger, W.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1425. — Eger, W. u. van Lessen, H.: Beitr. Path. Anat., 114 (1954), S. 323. — Eger, W.: Mat. med. Nordmark VII. (1955). — Eger, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 403. — Eger, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 474. — Ellsworth, R. a. Howard, J. E.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 55 (1934), S. 296. — Engel, G.: Über einen Fall von zystoider Entartung des gesamten Skeletts; Gießen (1864), F. C. Pietsch. — Engfeldt, B.: Acta endocr., Suppl., 6 (1950). — Engfeldt, B. a. Hjestquist, S. O.: Acta endocr., 9 (1952), S. 118. — Erdheim, J.: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. (Jena), 16 (1906), S. 632. — Erdheim, J. Sitzgs.-Ber. Acad. Wissensch., Math.-nat. Kl. (Wien), 116 (1907), S. 311. — Erdheim, J.: Frankf. Z. Path., 7 (1911), S. 175. — Erdheim, J.: Denkschr. d. k. Akad. Wissensch., 90 (1914), S. 363, ref. in Frankf. Z. Path., 24 (1920), S. 137. — Erdheim, J.: Wien. klin. Wschr., 41 (1928), S. 1544. — Fanconi, G.: „Nebenschilddrüsen“ im Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl. (1955); Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. — Fanconi, G.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 423. — Geissendörfer, R.: Zbl. Chir., 68 (1941), S. 2258. — Gold, E.: Wien. klin. Wschr., 46 (1933), S. 1249. — Hanke, H.: Arch. klin. Chir., 172 (1933), S. 366. — Hanke, H.: Innere Sekretion und Chirurgie. Springer-Verlag, Berlin (1937). — Hanson, A. M.: Milit. Surg., 52 (1923), S. 280. — Harrison a. Harrison: zit. n. Albright-Reifenstein (1948). — Hellner, H.: Arch. klin. Chir., 200 (1940), S. 427. — Hellner, H.: Zbl. Chir., 74 (1949), S. 1099. — Hellner, H.: Die Knochengeschwülste, 2. Aufl. (1950), Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. — Hellner, H.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 290. — Hellner, H.: Med. Klin., 47 (1952), S. 283. — Hellström, J.: Acta chir. Scand., 69 (1932), S. 237. — Hellström, J.: Arch. klin. Chir., 180 (1934), S. 138. — Hellström, J.: Acta chir. Scand., 105 (1953), S. 122. — Herxheimer, G.: „Die Epithelkörperchen“ im Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol. von Henke-Lubarsch, Bd. VIII (1926), Springer-Verlag, Berlin. — Hoffheinz: Virchows Arch. path. Anat., 256 (1925), S. 705. — Husslein, J.: Bruns Beitr., 169 (1939), S. 276. — Jaffe, H. L. a. Bodansky, A.: J. exper. Med., 52 (1930), S. 669. — Jaffe, H. L., Bodansky, A. u. Blair, J. E.: Klin. Wschr., 9 (1930), S. 1717. — Jaffe, H. L.: Arch. Path., 16 (1933), S. 63 u. 236. — Karcher: Zbl. Chir., 75 (1950), S. 927 (Ref.). — Karcher, H.: Arch. klin. Chir., 267 (1951), S. 180. — Karcher, H.: Ergebn. d. Chir., 92 (1958), S. 41. — Katase, A.: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus; Urban & Schwarzenberg (1931). — Kaunitz, H.: Wien. Arch. inn. Med., 30 (1937), S. 57. — Keating, F. R. a. Cook, E. N.: J. Amer. med. Ass., 129 (1945), S. 994. — Kienböck, R.: Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten, Bd. I, Heft 7. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien (1941). — Konjetzny: Zbl. Chir., 64 (1937), S. 1023. — Konjetzny: Arch. klin. Chir., 196 (1939), S. 90. — Krauss: Dtsch. med. Wschr., 75 (1950), S. 741. — Lahey, F. H.: Ann. Surg., 131 (1950), S. 943. — Langendorff, O. u. Mommsen, J.: Virchows Arch. path. Anat., 69 (1877), S. 452. — Looser, E.: Dtsch. Z. Chir., 189 (1925), S. 113. — Looser, E.: Verh. dtsch. Path. Ges., 21 (1926), S. 91. — Mac Callum, W. G. a. Voegtlin, C.: J. exp. Med., 5 (1909), S. 118. — Malcolm, J., Griesbach, W. E., Bielschowsky, F. a. Hall, W. H.: Brit. J. exp. Path., 30 (1949), S. 17. — Mandl, F.: Arch. klin. Chir., 143 (1926), S. 1. — Mandl, F.: Dtsch. Z. Chir., 240 (1933), S. 362. — Mandl, F.: Beitr. klin. Chir., 160 (1934), S. 295. — Mandl, F.: Bruns Beitr., 162 (1935), S. 643. Mandl, F.: Wien. klin. Wschr., 51 (1938), S. 67. — Mandl, F.: Surg., 21 (1947), S. 394. — Müller-Ruchholtz, W.: Diss., Düsseldorf (1958). — Nägele, E.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1400. — Norris, E. H.: Suppl. Int. Abstr. Surg., 84 (1947), S. 1. — Nothmann, M.: „Ostitis fibrosa cystica generalisata“ im Handb. d. Neurol., Bd. 15 (1937). Springer-Verlag, Berlin. — Oberling, C. et Guerin, M.: C. r. Soc. Biol. Paris, 108 (1931), S. 1134. — Oswald, A.: Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen. H. Huber-Verlag, Bern (1949). — Rambert, P.: Rev. Prat. (Paris), 5 (1955), S. 1749. — Recklinghausen, F. v.: Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Festschrift der Assistenten für R. Virchow zu seinem 71. Geburtstag. Georg Riemer, Berlin (1891). — Reischauer, F.: N. Deutsch. Klin., 14. Bd., 4. Erg.-Bd., 565 (1937). — Rienhoff jr., W. F.: Ann. Surg., 131 (1950), S. 917. — Rutishauser, E.: Zbl. Path., 53 (1931/32), S. 305. — Sarre, H.: Medizinische (1956), S. 1358. — Schlagenhaufer, F.: Wien. klin. Wschr., 28 (1915), S. 1362. — Schmeer, K. F.: Med. Klin., 43 (1948), S. 517. — Schmidtmann, M.: Verh. dtsch. Path. Ges. (1931), S. 320. — Schmidtmann, M.: Verh. dtsch Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 470. — Schmitt-Rohde, J. M.: Medizinische (1954), S. 1263. — Schmitt-Rohde, J. M., Haberich, F. J. u. Dettmer, N.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 291. — Schüpbach, A.: Helv. med. Acta, 15 (1948), S. 537. — Selye, H.: Endocrinology, 16 (1932), S. 547. — Selye, H.: Textbook of Endocrinology, 5th Ed. (1948), Montreal. — Talnage, R. V., Kraintz, F. W., Buchanan, G. D.: Fed. Proc., 14 (1955), S. 151. — Thomson, D. L. a. Collip, J. B.: Physiol. Rev., 12 (1932), S. 309. — Uehlinger, E.: Wien. klin. Wschr., 61 (1949), S. 417. — Uehlinger, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 368. — Uehlinger, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 473. — Wilton, A.: Acta path. microbiol. Scand., 23 (1946), S. 1. — Woodward, H. Q.: Arch. Surg., 47 (1943), S. 368. — Zacher, K.: Zbl. Chir., 74 (1949), S. 481.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. Major, Dr. med. W. Müller-Ruchholtz, Städt. Krankenanst., Chirurg. Klin., Solingen.

DK 616.447 - 008.61

Aus der Medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Solingen (Chefarzt: Prof. Dr. med. *H. Wendt*)

Über die „komplexe“ Behandlung des Koronarinfarktes*)

von R. FAUSTMANN, H. J. ILTGEN, G. SAASE und K. H. ALBAUM

Zusammenfassung: Die „konventionelle“ und die „komplexe“ Therapie des frischen Koronarinfarktes werden an Hand einer insgesamt 483 klinisch behandelte Infarkte umfassenden Letalitätsstatistik beurteilt. Unter „konventioneller“ Therapie wird hierbei das — früher allgemein geübte — exspektative Behandlungsregime mit strenger Bettruhe, Diät, Rauchverbot, physischer und psychischer Schonung und Analgetika verstanden. Als „komplex“ wird die Therapie bezeichnet, bei der neben der konventionellen Basisbehandlung sämtliche überhaupt einer pharmako-therapeutischen Beeinflussung zugängigen Infarktkomplikationen, nämlich Herzinsuffizienz, throboembolische Prozesse, Rhythmusstörungen, Kreislaufkollaps und Schock-Syndrom, gesondert medikamentös berücksichtigt werden.

Bei 239 in den Jahren 1948 bis 1955 in der angegebenen Weise konventionell therapierten Infarkten betrug die Letalität 47%. Die gleiche Letalität war am Material der Solinger Klinik für die Jahre 1936/37 ermittelt worden. Daraus kann entnommen werden, daß die Spontan-Prognose des Infarktes gleichgeblieben ist und sich nicht etwa — mit der bekannten Häufigkeitszunahme seit Ende des letzten Krieges — gebessert hat.

Unter 244 in den letzten Jahren komplex behandelten Infarkten sank die Sterblichkeit auf 25%, also gegenüber der konventionellen Behandlung auf fast die Hälfte. Die komplexe Infarkt-Therapie kann demnach als bewährt und prinzipiell gerechtfertigt beurteilt werden.

Die Frühsterblichkeit des Infarktes blieb trotz der intensiven medikamentösen Therapie außerordentlich hoch. Sie betrug am ersten Krankheitstag 30% der Gesamtletalität der akuten Krank-

*) Herrn Prof. *Wendt* zum 60. Geburtstag gewidmet.

heitsphase. Verantwortlich für diese Initialtodesfälle sind in erster Linie Herzinsuffizienz, Kreislaufkollaps und Infarktschock. Für die Klinik ergibt sich daraus die Aufgabe, die Infarkt-Therapie womöglich noch prompter einzuleiten und noch intensiver zu gestalten als bisher. Als weitere Folgerung wird empfohlen, eine indizierte Strophanthin-, Nor-Adrenalin- und Kortikoid-Therapie häufiger als bisher üblich, bereits ambulant einzuleiten.

Summary: The Comprehensive Treatment of Cardiac Infarction. The conventional and the comprehensive therapy of recent cardiac infarcts are discussed considering 483 clinically treated lethal cases of infarction. Conventional therapy means the expectant treatment which was generally applied formerly, with strict rest in bed, diet, prohibition of smoking, physical and psychical rest, and analgesics. By comprehensive therapy is meant therapy which in addition to conventional basic treatment, considers all complications of infarction which can be treated by drugs, such as cardiac insufficiency, thromboembolic processes, disturbances of rhythm, circulatory collapse, and the shock syndrome. Between the years 1958 and 1955 the mortality rate in 239 cases treated in the conventional manner was 47%. In 1936—1937 the mortality in the Solingen Hospital was the same. From this it can be inferred that the prognosis of infarction has not improved in spite of the increased frequency of infarcts since the end of the last war. In 244 cases treated in the comprehensive manner in the last year, the mortality decreased to 25%, which is almost half of the mortality with conventional treatment. The comprehensive therapy of infarction has therefore proved to be justified. The early mortality of infarction remained extraordinarily high inspite of intensive drug treatment. The mortality rate in the first day was 30% of the total mortality in the acute phase of the disease. The main reasons for this initial death-rate are cardiac insufficiency, circulatory collapse, and shock. It is therefore necessary that the treatment of infarction should be started earlier and be even more extensive than hitherto. Furthermore it is recommended that strophantin, nor-adrenaline, and corticosteroid therapy should be used more often than previously already in out-patients.

Résumé: A propos du traitement «complexe» de l'infarctus coronarien. Les auteurs émettent leur avis sur la thérapeutique « conventionelle » et sur la thérapeutique « complexe » de l'infarctus coronarien récent, à la lumière d'une statistique de mortalité portant sur un total de 483 infarctus traités en clinique. Par thérapeutique « conventionelle », on entend ici le régime de traitement expectatif — d'usage général autrefois — accompagné de repos sévère au lit, régime alimentaire, interdiction de fumer, ménagement physique et psychique et analgésiques. Le terme de « complexe » est employé pour désigner la thérapeutique chez laquelle, parallèlement au traitement conventionnel de base, sont pris à part en considération d'une façon générale sur le plan médicamenteux toutes les complications d'infarctus accesibles à un influencement pharmacothérapeutique, savoir insuffisance cardiaque, processus thrombo-emboliques, perturbations du rhytme, collapsus circulatoire et syndrome de choc.

Dans 239 cas d'infarctus traités par thérapeutique conventionnelle suivant le mode indiqué, au cours des années situées entre 1948 et 1955, la mortalité fut de 47 %. La même mortalité avait été constatée à la Clinique de Solingen pour les années de 1936 à 37. On peut en déduire que le pronostic spontané de l'infarctus est demeuré constant et ne s'est nullement amélioré, vu l'accroissement notoire de fréquence depuis la fin de la dernière guerre.

Parmi 244 infarctus traités par thérapeutique complexe au cours des dernières années, la mortalité est tombée à 25%, donc, par rapport au traitement conventionnel, de près de moitié. La thérapeutique complexe de l'infarctus peut par conséquent être considérée comme ayant fait ses preuves et comme étant justifiée dans ses principes.

La mortalité précoce de l'infarctus est demeurée extrêmement élevée, en dépit de la thérapeutique médicamenteuse intensive. Elle était, pour le premier jour de la maladie, de 30% de la mortalité totale pour la phase aiguë de la maladie. Responsables au premier chef de ces décès initiaux sont l'insuffisance cardiaque, le collapsus circulatoire et le choc par infarctus. Pour la clinique, il s'en dégage la mission d'appliquer encore plus instantanément la thérapeutique de l'infarctus et de lui donner plus d'intensité encore qu'auparavant. Seconde déduction: appliquer plus souvent qu'auparavant et, sous une forme ambulatoire déjà, une thérapeutique à la strophantine, la nor-adrénaline et aux corticoïdes.

Die „konventionelle" Therapie des Koronarinfarktes beschränkte sich im wesentlichen darauf, durch geeignete pflegerische und diätetische Maßnahmen optimale Bedingungen für die Konsolidierung der Myokardnekrose zu schaffen. Dieses vorwiegend exspektative Behandlungsregime ist in den letzten Jahren durch eine Reihe von medikamentösen Verfahren ergänzt worden, die sich inzwischen weitgehend bewährt und eingeführt haben. So besteht — obwohl es schwierig ist, die Bedeutung der einzelnen Pharmaka endgültig, statistisch, zu sichern — Übereinstimmung darüber, daß die den Infarkt begleitende Herzinsuffizienz eine Glykosidbehandlung erfordert (2, 3, 13, 39, 61). In gleicher Weise herrscht Einstimmigkeit darüber, daß den thromboembolischen Komplikationen des Infarktes mit gerinnungshemmenden Substanzen vorgebeugt werden sollte (19, 22, 36, 48, 55, 58, 59, 61, 73). Weiterhin hat die Anwendung von Nor-Adrenalinpräparaten beim peripheren Kreislaufkollaps (6, 15, 30, 63, 69) und von Cortisonderivaten beim Auftreten von Schockerscheinungen (14, 24, 41, 42, 66) weitgehend Anerkennung gefunden. Letztlich setzt sich auch die Behandlung des drohenden Kammerflimmerns mit antifibrillatorischen Substanzen zunehmend durch (9, 27, 28, 46, 54, 60, 64, 74).

Für sämtliche den Infarkt begleitenden, überhaupt einer pharmakologischen Beeinflussung zugängigen Komplikationen, nämlich Herzinsuffizienz, thromboembolische Prozesse, Kreislaufkollaps, Schock-Syndrom und Kammerflimmern, stehen also medikamentöse Verfahren zur Verfügung. Es fragt sich, wie diese therapeutischen Maßnahmen miteinander zu kombinieren sind und welche Aussichten die gleichzeitige Anwendung der aufgeführten Therapeutika bietet. Entscheidend ist hierbei die Frage, inwieweit es gelingt, die Infarktletalität durch eine derartige „komplexe" medikamentöse Therapie zu senken.

Dazu läßt sich ein Urteil am ehesten durch einen Vergleich zwischen ausreichend großen Gruppen unterschiedlich behandelter Infarkte gewinnen. Wir haben deshalb die in den letzten Jahren in unserer Klinik „komplex" behandelten Infarkte mit den von 1948 bis 1955 „konventionell" therapierten Infarkten verglichen.

Therapie: Bei den insgesamt 239 Infarkten aus den Jahren 1948 bis 1955 wurden sechswöchige Bettruhe, strenge körperliche und psychische Schonung, Rauchverbot und Diät eingehalten. Die medikamentöse Behandlung beschränkte sich auf Analgetika und Strophanthin.

Die „komplex" behandelten Infarkte umfassen ein ebenfalls nicht gereinigtes Kollektiv von 244 Fällen. In dieser Gruppe wurde eine medikamentöse Therapie in der Weise durchgeführt, daß generell Strophanthin gegeben, zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in allen Fällen Dicumarol angewandt, beim Vorhandensein von extrasystolischen Rhythmusstörungen Chinidin-Procainamid verordnet, der bedrohliche Kreislaufkollaps mit Nor-Adrenalin-

präparaten behandelt und bei Schock-Erscheinungen ein Cortisonderivat injiziert wurde. Dabei wurde die „konventionelle“ Basisbehandlung unverändert beibehalten.

Die medikamentöse Therapie gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen:

a) Glykosidbehandlung: Sämtliche Infarktpatienten bekamen ein- bis zweimal täglich $1/8$ mg Kombetin. Entsprechend den modernen tierexperimentellen und klinischen Forschungsergebnissen, nach denen sich bei nahezu jedem frischen Infarkt eine Kontraktionsschwäche des Myokards entwickelt, haben wir die Indikation zur Strophanthinbehandlung also nicht vom Auftreten manifester Herzinsuffizienzerscheinungen abhängig gemacht. Die Strophanthindosis wurde bis auf maximal zweimal täglich $1/4$ mg erhöht, wenn ein Nachlassen der Herzkraft klinisch deutlicher in Erscheinung trat.

b) Thromboembolie-Prophylaxe: Sämtliche Infarkte wurden mindestens sechs Wochen lang mit einem Dicumarol-Präparat (Marcumar der Fa. *Hoffmann-La Roche)* behandelt. Bei einzelnen, unmittelbar nach dem Infarktereignis eingelieferten Patienten wurde die gerinnungshemmende Therapie mit Heparin-Derivaten eingeleitet. Der Prothrombinspiegel wurde in der üblichen Weise überwacht und so eingestellt, daß sich die *Quick*-Werte zwischen 15 und 25% bewegten.

c) Antifibrillatorische Behandlung: Nachdem der prompt rhythmisierende Effekt der gleichzeitigen Anwendung von Chinidin und Procainamid nachgewiesen war (60, 67), die Möglichkeit einer Flimmerprophylaxe durch diese Medikation als gesichert gelten konnte (52) und sich die Chinidin-Procainamid-Anwendung auch bei frischen Infarkten als gut verträglich erwiesen hatte (53), haben wir das Chinidin-Procainamid-Präparat Rhythmochin (Fa. *Helfenberg)* bei allen dysrhythmischen Infarkten gegeben, soweit keine Störung der atrio-ventrikulären Überleitung oder der intraventrikulären Erregungsausbreitung vorhanden war. Diese Patienten bekamen unter kurzfristiger Ekg-Kontrolle fünfmal täglich 1 Dragée Rhythmochin (im Abstand von vier Stunden mit einer nächtlichen Pause von acht Stunden), also pro die 0,5 Chinidin und 0,25 Procainamid. Die Rhythmochin-Therapie wurde, wenn sie nicht — relativ selten — wegen sich entwickelnder Störungen der Reizleitung abgesetzt werden mußte, während der gesamten Dauer der stationären Behandlung beibehalten.

d) Kollaps-Therapie: Der periphere Kreislaufkollaps wurde immer dann mit Nor-Adrenalin zu beheben versucht, wenn der systolische Blutdruck unter 100 mm Hg abgesunken war. Diese Behandlung erfolgte unter laufender Kreislauf- und Blutdrucküberwachung in der Weise, daß bei hochgradigem Darniederliegen des Kreislaufs intravenöse Tropfinfusionen von 3 bis 5 mg Nor-Adrenalin („Arterenol“ der Farbwerke Hoechst) in 300 bis 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit dem Kreislaufverhalten individuell angepaßter Tropfenfolge vorgenommen wurden. Bei leichteren Kollapserscheinungen wurde Depot-Novadral (Fa. *Diwag* AG), ein naher chemischer Verwandter des Nor-Adrenalins, im Abstand von vier bis sechs Stunden intramuskulär injiziert. Diese Therapie wurde, wie von *Hauss, Wollheim, Bockel* u. a. angegeben, so lange fortgeführt, bis sich der systolische Blutdruck auf Werte über 100 mg Hg stabilisiert hatte.

e) Schock-Behandlung: Wenn neben dem peripheren Kreislaufversagen ein klinisch bedrohliches Krankheitsbild mit raschem Verfall, Ausbruch von kaltem, klebrigem Schweiß, kühlen, „marmorierten“ Extremitäten und zunehmender Bewußtseinstrübung bestand, haben wir 50 mg Prednisolon (Solu-Decortin H der Fa. *Merck*) oder 5 mg Dexamethason (Dexa-Scheroson zur Injektion der Fa. *Schering* AG) intravenös injiziert und diese Behandlung bis zur Behebung des Schock-Syndroms fortgeführt. Eine gleichartige Therapie mit intravenös anwendbaren Cortison-Derivaten wurde in zunehmendem Maße dann eingeleitet, wenn die Behebung des Kreislaufkollapses mit (Strophanthin und) Arterenol Schwierigkeiten bereitete.

Behandlungsergebnisse: Für die Beurteilung der Behandlungsergebnisse stehen insgesamt 488 Infarkte, davon 235 Vorderwandinfarkte, 187 Hinterwandinfarkte, 58 kombinierte (Vorder- und Hinterwand-) Infarkte und 3 isolierte Septuminfarkte zur Verfügung. Die Zahl der „konventionell“ behandelten Infarkte betrug 239, die der „komplex“ therapierten Infarkte 244. Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Infarktlokalisation stimmten in beiden Vergleichsgruppen annähernd überein. Sie bilden somit für die Beurteilung des Therapieerfolges gut geeignete Vergleichskollektive.

Während der akuten Krankheitsphase, das heißt in den ersten sechs Wochen nach dem Infarktereignis, kamen von den 239 konventionell behandelten Patienten 112, also 47%, ad exitum. Die Infarktletalität dieser Gruppe von Erkrankungen aus den Jahren 1948 bis 1955 entspricht praktisch genau der Sterblichkeit, die *Landes* (38) am Material unserer Klinik für die Jahre 1936/37 (mit 50%) ermittelt hat.

Tabelle 1
Infarktletalität bei „konventioneller“ Behandlung

Lebensalter	30—40	40—50	50—60	60—70	über 70	Gesamt
Zahl der Pat.	2	22	84	79	52	239
davon verst.	./.	7	31	36	38	112
Letalität	./.	32%	37%	46%	67%	47%

Von den 244 komplex therapierten Infarkten starben im Laufe der ersten sechs Wochen nach dem Infarkteintritt noch 61, das sind genau 25%. Nach Einführung der geschilderten ausgedehnten medikamentösen Therapie sank die Infarktletalität also um etwa die Hälfte, nämlich von 47 auf 25% (siehe Tab. 1 und Tab. 2).

Tabelle 2
Infarktletalität bei „komplexer“ Therapie

Lebensalter	30—40	40—50	50—60	60—70	über 70	Gesamt
Zahl der Pat.	2	21	93	83	45	244
davon verst.	./.	3	18	23	17	61
Letalität	./.	14%	19%	28%	38%	25%

Von den 112 bei konventioneller Therapie Gestorbenen kamen am ersten Behandlungstag 27, am zweiten und dritten Behandlungstag ebenfalls 27 und während der restlichen Zeit der Klinikbehandlung bis zum Ablauf der sechsten Krankheitswoche 58 Patienten ad exitum.

Demgegenüber starben von den 61 bei komplexer Therapie ad exitum gekommenen Patienten am ersten Tag 18, am zweiten und dritten Behandlungstag 14 und in der restlichen Zeit bis zum Ende der sechsten Krankheitswoche 29 Patienten (siehe die Abb. 1 und 2).

Die Letalität betrug also bei beiden Gruppen in den ersten drei Krankheitstagen etwa 50% der Gesamtsterblichkeit. Hierbei war die Letalitätsquote des ersten Behandlungstages mit 24 bzw. 30% weitaus am höchsten.

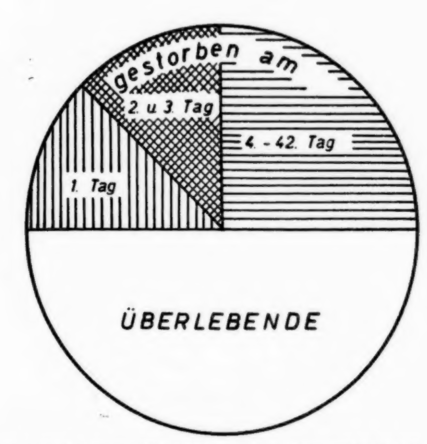


Abb. 1: Initial- und Gesamtletalität akuter Koronarinfarkte bei „konventioneller“ Behandlung.

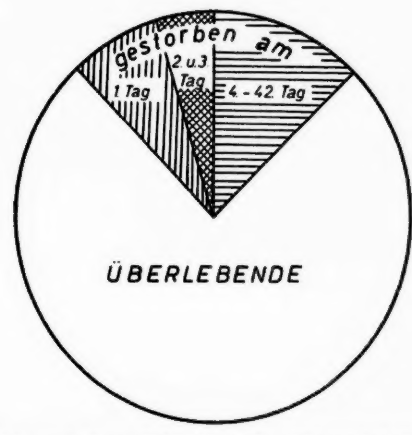


Abb. 2: Initial- und Gesamtletalität akuter Koronarinfarkte bei „komplexer“ Therapie.

Weiterhin wuchs sowohl bei den konventionell als auch bei den komplex therapierten Infarkten die Sterblichkeit mit zunehmendem Lebensalter gleichmäßig an. Die Letalität, das heißt die Infarktgefährdung, nimmt also unabhängig von der Behandlungsart mit zunehmendem Lebensalter konstant zu (siehe Tab. 1 und 2).

Diskussion: Wie gezeigt wurde, sank die Sterblichkeit des frischen Koronarinfarktes unter komplexer medikamentöser Behandlung von 47 auf 25%, also um nahezu die Hälfte. Bei der Beurteilung dieses Letalitätsrückganges ist zu berücksichtigen, daß die Sterblichkeit des frischen Koronarinfarktes in verschiedenen Kliniken auch bei offenbar gleichartiger Behandlung sehr große Differenzen aufweisen kann. Diese Unterschiedlichkeit der Infarktletalität bei gleichem therapeutischem Vorgehen, auf die *Landes* (38) als erster hingewiesen hat, ist auch für die Nachkriegszeit bestätigt worden (23). Gleichgültig, ob für dieses Phänomen endogen-konstitutionelle oder exogene Faktoren wie Ernährung und Klima (38), oder einfach die mehr oder weniger verkehrsgünstige Lage der Klinik (32) maßgeblich sind, in jedem Fall ist eine Letalitäts-Statistik und damit eine Therapiebeurteilung schlüssiger, wenn sie am Material der gleichen Klinik gewonnen wird, als wenn sie durch einen Vergleich der Sterblichkeit an verschiedenen Häusern zustande kommt.

Da die Infarktletalität in unserer Klinik in den Jahren 1936/37 und von 1948 bis 1955 unverändert hoch geblieben ist, besteht keinerlei Anhalt dafür, daß die Infarktsterblichkeit seit Kriegsende etwa — gleichzeitig mit der bekannten Häufigkeitszunahme — „spontan“ zurückgegangen wäre.

Man wird demnach keinen Zweifel daran zu haben brauchen, daß der aufgezeigte Rückgang der Sterblichkeit auf die konsequente Anwendung der geschilderten medikamentösen Verfahren zurückzuführen ist. Damit dürfte sich das Prinzip, die einzelnen Infarktkomplikationen gesondert medikamentös zu therapieren und eine „komplexe“ Infarktbehandlung der oben beschriebenen Art durchzuführen, als berechtigt und erfolgreich erwiesen haben.

Folgerungen: So erfreulich diese Senkung der Infarktletalität ist, so alarmierend bleibt die hohe Sterblichkeitsquote in den ersten drei Tagen des Infarktes, die auch bei komplexer Therapie unverändert über 50% der Gesamtletalität der akuten Krankheitsphase ausmacht. Eine weitere Steigerung der Überlebensrate wird deshalb, soweit sie überhaupt mit den im Augenblick zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen zu erreichen ist, nur durch eine Intensivierung der Initialbehandlung erwartet werden können.

Die Aussichten eines solchen Ausbaues der Behandlung im am meisten gefährdeten Anfangsstadium werden zweifellos um so größer sein, je eher die medikamentöse Therapie begonnen wird. Für die Klinik ergibt sich daraus die Forderung, die Infarkt-Therapie womöglich noch prompter einzuleiten und noch intensiver zu gestalten als bisher.

Von den am ersten Krankheitstage ad exitum gekommenen Patienten starb ein Großteil in den ersten Stunden der stationären Behandlung. In diesen Fällen setzte die klinische Therapie offenbar häufig zu spät ein, als daß sie noch hätte wirksam werden können. Diese Frühtodesfälle werden am ehesten zu verhindern sein, wenn die medikamentöse Behandlung schon vor der Klinikeinweisung in umfangreicherem Maße eingeleitet wird, als bisher üblich gewesen ist.

Eine solche ambulante Infarkt-Therapie wird in erster Linie die Komplikationen berücksichtigen müssen, die den Patienten im Anfangsstadium des Infarktes am meisten gefährden. Das sind Herzinsuffizienz, Kreislaufkollaps und Schock-Syndrom. Die Voraussetzungen für eine entsprechende „vorklinische“ Therapie sind deshalb vorhanden, weil die Infarktdiagnose in den weitaus meisten Fällen bereits vom Hausarzt gestellt wird. Zum anderen ist die indizierte Strophanthin-, Arterenol- und Kortikoid-Medikation beim frischen Koronarinfarkt theoretisch, experimentell und klinisch soweit fundiert, daß ohne weiteres empfohlen werden kann, diese Medikamente vor dem in jedem Fall — besonders aber bei älteren Patienten (siehe Tab. 1 und 2) — mit erheblichen physischen und psychischen Belastungen verbundenen, also perikulösen, andererseits aber meist unumgänglichen Transport in die Klinik anzuwenden.

Um den offensichtlich noch sehr verbreiteten Bedenken gegen eine solche — vorübergehende — ambulante Therapie zu begegnen, scheint es sinnvoll, die Grundlagen der Strophanthin-, Nor-Adrenalin- und Kortikoid-Behandlung des frischen Koronarinfarktes abschließend kurz darzustellen:

In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen konnte überzeugend nachgewiesen werden, daß bei jedem Koronarverschluß eine von der Größe der Myokardnekrose abhängige Leistungsminderung des Herzens zustande kommt (3, 5, 8, 21, 39, 43, 51, 65, 68, 70). Diese Kontraktionsschwäche des Myokards tritt in den meisten Fällen schon deshalb nicht als manifeste Herzinsuffizienz in Erscheinung, weil die Kreislaufarbeit des Infarktpatienten durch strikte Ruhigstellung

auf ein Minimum beschränkt wird (3). Da die Mehrzahl der Infarkte den linken Ventrikel befällt, sind kardiale Stauungserscheinungen zudem zunächst nur im Lungenkreislauf zu erwarten und klinisch allenfalls an Rasselgeräuschen über den basalen Lungenabschnitten erkennbar, während Dyspnoe und Zyanose nur dann in Erscheinung zu treten pflegen, wenn das Herz — etwa durch Speisenaufnahme, Defäkation oder „Betten“ usw. — einer Mehrbelastung ausgesetzt wird (26, 57). Auch wenn manifeste Dekompensationserscheinungen fehlen, wird man also gut daran tun, mindestens bei jedem transmuralen Infarkt mit dem Vorhandensein einer „Herzinsuffizienz“ zu rechnen. Damit ist die Glykosidbehandlung des frischen Infarktes prinzipiell gerechtfertigt. Bei erkennbaren Dekompensationszeichen ist sie um so erforderlicher, als sie die einzige Möglichkeit bietet, die Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz, die mit einer Mortalität von 80% belastet ist (72), zu verhindern.

Die Glykosidempfindlichkeit des Infarktherzens und die Gefahr einer Provokation von Rhythmusstörungen, die häufig gegen die Glykosidbehandlung des akuten Infarktes angeführt wurden, sind offenbar bisher überschätzt worden (71). Jedenfalls dürfte das Risiko, wenn das speziell für die Behandlung glykosidempfindlicher Herzinsuffizienzen indizierte Strophanthin (4, 12, 37, 45) in niedriger Dosierung — etwa von $^1/_8$ mg — angewandt wird, gegenüber dem Nutzen der Strophanthin-Medikation kaum ins Gewicht fallen (2, 3, 13, 39).

Ähnliche Überlegungen gelten für die Therapie des Kreislaufkollapses und des Schock-Syndroms. Die Bezeichnungen „Kollaps“ und „Schock“ werden teilweise synonym gebraucht, teilweise sehr unterschiedlich interpretiert. Wir haben uns der — mindestens didaktisch vorteilhaften — Definition von *Heusser* (29) angeschlossen, der empfiehlt, „unter Schock das Krankheitsbild in seiner Gesamtheit zu verstehen, während der Kollaps das alleinige Kreislaufversagen verschiedener Ätiologie bedeutet“. Bei jedem Schock ist also ein Kreislaufkollaps vorhanden. Dagegen muß nicht jeder Kollaps mit einem Schock kombiniert sein oder notwendigerweise zum Schock führen.

Der bei nahezu jedem frischen Infarkt eintretende Blutdruckabfall wird einerseits auf das Nachlassen der Herzleistung mit Verminderung des Minutenvolumens, andererseits auf eine Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes bezogen. Dieser „Kreislaufkollaps“ kann zunächst als Entlastungsreaktion für das geschädigte Herz verstanden werden und durchaus zweckmäßig und vorteilhaft sein.

Die Dilatation der Gefäßperipherie schießt jedoch nicht selten über das für die Schonung des Herzens erwünschte und erforderliche Maß hinaus. Dabei kommt es dann durch Verringerung der zirkulierenden Blutmenge und der Umlaufgeschwindigkeit des Kreislaufs zu einer erheblichen Verringerung der Organdurchblutung, die in zweifacher Hinsicht eine Gefahr für das von einem frischen Koronarverschluß betroffene Herz darstellt: Die Durchblutung der Kranzgefäße, also die in der Zeiteinheit das Kranzgefäßsystem durchströmende Blutmenge (= „Koronarvolumen“) wird in der Hauptsache durch den mittleren Aortendruck und nur zu einem Drittel durch aktive Erweiterung oder Verengung der Kranzgefäße selbst bestimmt (1, 6, 25, 63). Die dem Absinken des peripheren Blutdrucks entsprechende Erniedrigung des Aortendrucks zieht also eine Herabsetzung des Koronarvolumens nach sich, die einerseits die Sauerstoffnot des Herzens bedrohlich vergrößert (10, 40), andererseits begünstigt die Verlangsamung der Koronardurchblutung das Wachstum des Koronarthrombus mit Vergrößerung des Infarktareals (47, 61, 75). Daraus ergibt sich die prinzipielle Forderung (6), eine für die optimale Durchströmung der Koronargefäße ausreichende Blutdruckhöhe anzustreben. Hierzu eignen sich ausgezeichnet Nor-Adrenalin-Präparate, die — im Gegensatz zu Adrenalin und seinen Derivaten — eine Blutdrucksteigerung ausschließlich durch periphere Vasokonstriktion bewirken, ohne gleichzeitig eine Tachykardie hervorzurufen.

Es besteht kein Zweifel daran, daß ein hoher Anteil aller Infarkt-Todesfälle, insbesondere am ersten Krankheitstage, zu Lasten des initialen Kreislaufversagens geht (7, 18, 27, 28, 32). Auch hier wird es also darauf ankommen, die Behandlung mit Nor-Adrenalin oder dem chemisch verwandten Depot-Novadral so früh wie möglich, bei bereits vorhandenem Kreislaufkollaps, also schon ambulant, einzuleiten.

Nicht selten entwickelt sich, besonders bei umfangreichen Infarkten, neben dem Kreislaufkollaps ein äußerst bedrohliches Krankheitsbild mit hochgradigem Blutdruckabfall, oberflächlicher Atmung, kühlen, blaß-zyanotischen, mit klebrigem Schweiß bedeckten Extremitäten, verfallenem Gesichtsausdruck, Todesangst und Bewußtseinstrübung. Dieses „Schock-Syndrom“ kommt einmal über einen neuro-vegetativen Reflexmechanismus zustande, für dessen Ablauf dem Infarktschmerz sicherlich entscheidende Bedeutung zukommt (31). Aus diesem Grunde ist eine frühzeitige und ausreichende analgetische Behandlung ein unbedingtes — kausaltherapeutisches — Erfordernis.

Bei schweren, protrahierten Schockzuständen nach Herzinfarkt konnte weiterhin regelmäßig ein Versagen der Nebennierenrindentätigkeit nachgewiesen werden (41). Neben der neuro-vegetativen Fehlsteuerung spielen demnach beim Zustandekommen des Schock-Syndroms offenbar hormonelle, von der Hypophyse und der Nebennierenrinde ausgehende Einflüsse eine entscheidende Rolle (62). Hierauf gründet sich die Anwendung von Kortikoiden als „Notfalltherapeutikum“ beim Koronarinfarkt (wie bei akut-bedrohlichen Schockerscheinungen anderer Genese, etwa akuten allergischen Reaktionen, schweren Vergiftungen und Intoxikationen, bedrohlich verlaufenden Infektionen, traumatischem Schock usw.).

Der Effekt der Steroidhormone beruht zudem offenbar darauf, daß sie die kontraktilen Elemente der Blutgefäße für pressorisch wirkende Substanzen sensibilisieren. Wenigstens läßt sich der Kreislaufkollaps bei adrenalektomierten Versuchstieren durch Nor-Adrenalin allein nicht beheben, während nach Kortikoid-Zufuhr durch Nor-Adrenalin schnell eine Normalisierung des Kreislaufs zu erreichen ist (17, 41, 56).

Darüber hinaus üben die Steroide möglicherweise eine günstige Wirkung auf die den Infarkt begleitenden entzündlichen Allgemeinerscheinungen aus (34).

Die Anwendung von Cortison-Derivaten kann bei intravenöser Applikation, wie wir mehrfach erlebt haben, geradezu frappant und beim Infarktschock offensichtlich lebensrettend wirken. Dabei beinhaltet die kurzfristige, indizierte Kortikoid-Medikation nach allen bisherigen Erfahrungen kaum ein Risiko (11, 16, 20, 24, 33, 35, 49, 50, 58). Es ist deshalb sicher gerechtfertigt, Kortikoide beim frischen Koronarinfarkt mindestens dann anzuwenden, wenn sich ein Schock-Syndrom entwickelt hat oder wenn sich ein Kreislaufkollaps durch alleinige Nor-Adrenalin-Behandlung nicht beherrschen läßt. Bei der höchst akuten Gefahr, die der Schock darstellt, ist ohne weiteres evident, daß die Kortikoid-Zufuhr um so aussichtsreicher sein wird, je früher sie erfolgt,

und daß ein Cortison-Präparat mindestens bei vorhandenem oder drohendem Infarktschock bereits vor dem Transport in die Klinik injiziert werden sollte.

Schrifttum: 1. Anrep, G. V. u. King, B.: J. Physiol., 64 (1928/29), S. 34. — 2. Aschenbrenner, R.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. (1955); Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1988. — 3. Aschenbrenner, R. u. Erdmann, K. J.: Med. Klin., 14 (1959), S. 648. — 4. Augsberger, A.: Klin. Wschr., 32 (1954), S. 945. — 5. Ball, C. O. T., Billings, F. R. jr., Furman, R. H., Brothers, G. B., Thomas, J. u. Mencely, G. R.: Circulation, II (1955), S. 749. — 6. Bayer, O., Maring, H. u. Schmitt-Rohde, J. M.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 792. — 7. Blondeau, M.: Vie méd. Paris H. S. 19 (1959). — 8. Blumberger, K.: Med. Mschr., 10 (1956), S. 224; Z. Kreisl.-Forsch., 48 (1959), S. 84. — 9. Bockel, P.: Medizinische, 31/32 (1958), S. 1177. — 10. Boden, E. u. Bayer, O.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 225 (1949); Arch. Kreisl.-Forsch., 16 (1950), S. 1. — 11. Chapman: zit. nach Geraud. — 12. Edens, E.: Die Digitalisbehandlung. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München (1948); Münch. med. Wschr., 81 (1934), S. 1424. — 13. Feil, H.: Current Therapie (1955). — 14. Fiegel, G.: Medizinische, 10 (1958), S. 409. — 15. Fink, T. R., d'Angio C. J. u. Biloon, S.: J. Amer. med. Ass., 151 (1953), S. 1163. — 16. Fleischhacker, H.: Wien. med. Wschr., 38/39 (1957), S. 767. — 17. Fritz u. Levine: ref. J. Amer. med. Ass., 2 (1957), S. 158. — 18. Gabor, A., Lukács, K. u. Pap, Z.: Münch. med. Wschr., 32 (1959), S. 1249. — 19. Garb, S.: Amer. J. med. Sci., 229 (1955), S. 534. — 20. Gerisch, R. A. u. Campeau, L.: Circulation, 5 (1957), S. 885. — 21. Gilbert, R. P., Goldberg, M. u. Griffin, J.: Circulation, 9 (1954), S. 847. — 22. Gilchrist, A. R.: Brit. med. J. (1952), S. 351. — 23. Gillmann, H. u. Sachse, B.: Dtsch. med. Wschr., 46 (1959), S. 2070. — 24. Giraud, G.: Presse méd., 46 (1957), S. 1084; Med. et hyg. Genève, 399 (1958), S. 281. — 25. Gollwitzer-Meier, Kl. u. Kroetz, C.: Klin. Wschr., 580 (1940), S. 616. — 26. Grosse-Brockhoff, F.: Verhandlg. d. Dtsch. Ges. f. Kreisl.-Forschg., 17 (1951), S. 34. — 27. Halhuber, M. J.: Z. ärztl. Fortbild., 47 (1958), S. 218. — 28. Hauss, W. H.: Ärztl. Fortbild., 10 (1958), S. 428; Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 2093. — 29. Heusser: in Brunner u. a.: „Lehrbuch der Chirurgie". B. Schwabe, Basel (1952). — 30. Hloucal, L. u. Klener, V.: Medizinische, 7 (1959), S. 285. — 31. Hochrein, M.: Der Myocardinfarkt. Dresden u. Leipzig (1945). — 32. Honey u. Truelove: zit. nach Gábor u. M. — 33. Hoover u. Manning: zit. nach Giraud. — 34. Kaiser, H.: Münch. med. Wschr., 18 (1960), S. 931. — 35. Knick, B.: Ärztl. Wschr., 51, 152 (1957), S. 1145. — 36. Knisely, M. H., Block, E. H., Elliot, T. S. u. Warner, L.: Amer. Therapie Soc., 48/49 (1950), S. 95. — 37. Kroetz, C.: Münch. med. Wschr., 86 (1939), S. 764. — 38. Landes, G.: Klin. Wschr., 47 (1937), S. 1644. — 39. ders.: Münch. med. Wschr., 51 (1959), S. 2382. — 40. Landes, G. u. Overkamp, H.: Med. Klinik, 21 (1948), S. 611. — 41. Manchester, B.: Circulation, 12 (1955), S. 745. — 42. Maring, H.: Therapie d. Gegenw., 97 (1958), S. 99. — 43. Meesmann, W. u. Schmier, J.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 261 (1955), S. 41, 48 u. 495. — 44. Miller, A. J., Shifrin, S., Kaplan, M., Gold, H., Billings, A. u. Katz L. N.: J. Amer. med. Ass., 13 (1953), S. 1198. — 45. Moll, A.: Wien. Arch. inn. Med., 34 (1940), S. 276. — 46. Morawitz, P. u. Hochrein, M.: Münch. med. Wschr., 76 (1929), S. 1075. — 47. Müller, E.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. (1955), S. 3. — 48. Nichol, E. S. u. Page, S. W.: J. Fla. med. Ass., 32 (1946), S. 365. — 49. Norman u. Mitarb.: zit. n. Giraud. — 50. Opdyke u. Mitarb.: zit. n. Giraud. — 51. Orgain, E. S. u. Stead, E. A.: Circulation, 16 (1957), S. 291. — 52. Overkamp, H.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 764. — 53. ders.: Medizinische, 35 (1959), S. 1550. — 54. Parade, G. W. u. Bockel, P.: Angina pectoris und Herzinfarkt. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1954). — 55. Peters, H. R., Gryter, J. R. u. Brambel, C. E.: J. Amer. med. Ass., 136 (1946), S. 398. — 56. Ramey, Goldstein, u. Levine: ref. J. Amer. med. Ass. (1957), 2, S. 158. — 57. Reindell, H.: in Lehrbuch der Inneren Medizin. Herausgegeben von L. Heilmeyer (1955). — 58. Russek, H. J. u. Zohmann, B. L.: J. Amer. med. Ass., 163 (1957), S. 922. — 59. Scarrone, L. A., Beck, D. F. u. Wright, J. S.: Circulation, 6 (1952), S. 489. — 60. Schmidt-Voigt, J.: Med. Klin., 31 (1958), S. 1321; Med. Klin., 35 (1960), S. 1527. — 61. Schoen, R.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 21 (1955), S. 58. — 62. Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Georg Thieme, Stuttgart (1953). — 63. Smith, K. S. u. Guz, A.: Brit. med. J., 4850 (1953), S. 1341. — 64. Stepp, W.: Med. Klin. (1959), 14, S. 644. — 65. Struppler, A.: Z. Kreisl.-Forsch., 46 (1957), S. 49. — 66. Tilling, W.: Med. Klin., 52 (1957), S. 306. — 67. Voit, K., Seckforth, H. u. Eichler, W.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 851. — 68. Weil, M. H.: Circulation, 16 (1957), S. 1097. — 69. Weizel, H.: Med. Klin., 52 (1959), S. 2334. — 70. Wiggers, C. J.: Physiology of Shock, The Commenwealth Fund, New York (1950). — 71. Willems, H. u. Schüller, H.: Medizinische, 49 (1959), S. 2383. — 72. Wollheim, E.: Münch. med. Wschr., 52 (1957), S. 1973. — 73. Wright, J. S.: Amer. J. Med., 14 (1953), S. 720. — 74. Wuhrmann, F.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 898. — 75. Zollinger, H. U.: zit. n. Schoen.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. R. Faustmann, H. J. Iltgen, G. Saase und K. H. Albaum, Solingen, Städt. Krankenanstalten, Med. Klinik.

DK 616.127 - 005.8 - 085

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München (Dir.: Prof. Dr. med. *H. Schwiegk*)

Pseudomonas-(Pyozyaneus-)Meningitis und Kolipylephlebitis

Bericht über zwei septische Krankheitsbilder

Von W. LANG

Zusammenfassung: Die in den letzten Jahren wieder im Zunehmen begriffenen septischen Erkrankungen bedürfen erhöhter Aufmerksamkeit. Zwei charakteristische Krankheitsbilder mit antibiotisch nicht beeinflußbaren Stämmen der mehr saprophytischen Banalflora (Pseudomonas, Koli) werden beschrieben, beide als tödlich verlaufene Komplikationen häufiger Ereignisse: Pseudomonas-Meningitis nach septischem, artifiziell eingeleitetem Abort und Koli-Pylephlebitis nach Appendizitis mit Perforation.

Summary: Pseudomonas (Pyocyaneus)-Meningitis and Coli-pylephlebitis. The increasing incidence of septicaemia in the last few years deserves more attention. Two typical illnesses caused by antibiotic-resistant strains of common saprophytic flora (pseudomonas, coli) are described. Both cases were lethal and were complications of a common disease: pseudomonas-meningitis as a result of septic artificial abortion and coli-pylephlebitis following appendicitis with perforation.

Résumé: Méningite à pseudomonas (pyocyaneus) et pyléphlébite à coli. Rapport sur deux tableaux cliniques septiques. Les affections septiques, en nouvelle augmentation au cours des dernières années, nécessitent une attention accrue. Deux tableaux cliniques caractéristiques avec souches non influençables par antibiotiques de la flore banale plutôt saprophytique (pseudomonas, coli) sont décrits par l'auteur, tous deux comme complications à issue fatale de fréquents événements: **méningite à pseudomonas** consécutive à un avortement septique provoqué et **pyléphlébite à coli** consécutive à une appendicite avec perforation.

Septische Erkrankungen im Sinne der klassischen Definition *(Lenhartz-Schottmüller-Bingold)* sind in den Jahren etwa nach 1950 in fast allen zivilisierten Ländern im Vergleich zu den Jahren vorher wesentlich seltener geworden. Die vielfach obligate Anwendung der Chemotherapeutika und Antibiotika schon bei relativ banalen Infektionen bildet dafür sicher einen wichtigen Grund, als wirksame Prophylaxe mancher septischer Komplikationen. So verzeichnet *Vlasich* bei großem pathologisch-anatomischem Material einen Rückgang septischer Krankheitsfälle, die zum Tode führten, von 1950—1955 auf die Hälfte. Besonders deutlich war aber der Rückgang bei Staphylokokken- und Streptokokkensepsis.

Nun zeigte sich aber vielen Beobachtern seit 1956 wieder ein deutliches Ansteigen in der Häufigkeit dieser Krankheits-

fälle, bis auf das Vierfache. Dabei spielen oft Erreger eine Rolle, die als pathogene Keime vorher nur selten in Frage kamen, wie die der Pseudomonasgruppe oder andere primär wenig antibiotikasensible Arten. Oder es handelt sich um Bakterien, die, sei es durch Anpassung oder durch Auslese, im Laufe der Zeit antibiotikaresistent geworden sind, wie die Staphylokokken.

Im folgenden sollen **zwei charakteristische septische Bilder** beschrieben werden, und zwar an Hand zweier dramatisch verlaufener Fälle bei Jugendlichen, die wir kürzlich beobachteten. Beide Krankheiten endeten tödlich, wobei typische Banalursachen am Anfang der schweren septischen Komplikation standen.

Pseudomonas aeruginosa (Ps.), unter dem Namen **Pyozyaneus** allgemein bekannt, der bewegliche gramnegative Bazillus des blaugrün gefärbten Eiters, hat bezüglich seiner Pathogenität erst in den letzten Jahren größeres Interesse erregt. Er galt bis dahin mehr als relativ harmloser Haut- und Schleimhautbewohner, der nur gelegentlich lokal bei Wundinfektionen eine Rolle spielt, und zwar meist nur als Saprophyt. Aber schon *E. Fränkel* nahm an, daß er durch Invasion pathogen werden könne. Die Ansicht über die pathogene Bedeutung dieses Keimes hat sich nun völlig gewandelt.

Die wichtigste und schwerste Ps.-Infektion ist ohne Zweifel die **Meningitis**, früher extrem selten, in den letzten Jahren immer häufiger beschrieben. *Kietzmann* hat kürzlich die bisher publizierten Fälle gesammelt und die verschiedenen Ursachen, die zur Meningitis führten, untersucht. In dieser Hinsicht stellt das jetzt zu schildernde Krankheitsbild einen Einzelfall dar, worüber epikritisch noch einiges auszuführen ist.

Die 18j. ledige H. S. kam am 23. 3. 60 auf unsere Infektionsabteilung mit allen Zeichen der schweren Meningitis. Es bestand auch beiderseitige Taubheit. Die Pat. war aber bei Bewußtsein, konnte lesen und sprechen. Die Anamnese, z. T. nachträglich durch Befragung der Eltern ergänzt, ergab folgendes: Das kräftige, immer gesund gewesene Mädchen wurde mit starker Anämie und in schlechtem

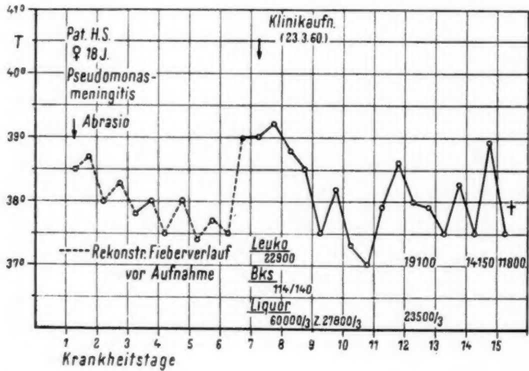


Abb. 1

Zustand am 17. 3. in einem gynäkologischen Krankenhaus der Umgebung aufgenommen und wegen eines Abortus incompletus mens IV dort abradiert. Etwa 8 Tage vorher war ein entsprechender offensichtlich unsteriler Eingriff durchgeführt worden. Schon nach wenigen Tagen traten starke Beschwerden auf: Kopf- und Augenschmerzen, Schwerhörigkeit, Fieber. Die Pat. schleppte sich noch einige Tage hin, da sie auf keinen Fall in klinische Behandlung wollte, bis der Zustand absolut bedrohlich wurde. Die Abrasio brachte keine Besserung, die Temperaturen stiegen weiter, die Schwerhörigkeit nahm zu. Daraufhin erfolgte die Verlegung in unsere Klinik.

Befund: Ausgeprägte meningitische Symptome. Taubheit. Schwere Konjunktivitis mit ziliarer Injektion links. Starker Druckschmerz im rechten Unterbauch, auch beide Nierenlager klopfempfindlich. Schmerzangabe bei Bewegung beider Hüftgelenke. Reflexverhalten unauffällig. Gynäkologisch: Zustand nach Abort mit Adnexitis rechts. Lumbalpunktion: Stark trüber Liquor mit erhöhtem Druck. Zellzahl 60 000/3, meist polynukleär. Liquorkurven stark entzündlich verändert. Bereits mikroskopisch im Liquorausstrich massenhaft kurze, gramnegative Stäbchen. Die sofort beimpfte Blutagarplatte war schon am nächsten Morgen übersät mit Bakterienkolonien. Bakteriologische Diagnose: Pseudomonas aeruginosa. Urinkultur: Ps. aeruginosa. (Die bakteriol. Untersuchungen wurden z. T. von Priv.-Doz. Dr. *Linzenmeier*, Hygiene-Institut der Univ. München, Dir.: Prof. Dr. Dr. *Eyer*, durchgeführt.) Blutbild: Hb 64%, Ery 2,98 Mill., Leuko 22 900, mit starker Linksverschiebung. Temperaturen um 39°. Akut-entzündliches Elektrophoresebild: α_1-Globuline 12,2, α_2 : 16,0%. Blutsenkung 114/140 mm. Verlauf: Unter der Therapie (s. u.) Fieberabfall bis auf subfebrile Temperaturen. Zellzahl im Liquor auf 23 500/3 zurückgehend. Aus dem Liquor ist der Erreger nicht mehr züchtbar. Ab 26. 3. progressive Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Ohrbefund unverändert. (Otitis media bds., vorw. links), weiterhin taub. Augenbefund deutlich verschlechtert, Stauungspapille rechts, Panophthalmitis links, nun auch rechts zunehmende Entzündungszeichen. Temperaturen wieder bis 39° ansteigend.

Therapie: Nach Erregernachweis (vorherige Penicillintherapie wirkungslos) sofort Beginn einer kombinierten Polymyxin-B-Therapie, mit 8stdl. 50 mg intramuskulär und tgl. 5 mg intralumbal, zuletzt auch intrazysternal. Zusätzlich Supronal i.v., 8stdl. 2 g. (Die Testung des Keimes ergab gute Empfindlichkeit auf Polymyxin und Sulfonamide.) Prednisolon (Solu-Decortin-H) parenteral tgl. 50 mg. Daneben übliche symptomatische Maßnahmen (Infusionen etc.), die hier nicht näher aufgeführt werden sollen.

Aus dem Sektionsbefund: Sepsis post partum. Zustand nach Abrasio uteri (massive schmierig-eitrige Endometritis). Venenthrombose des Plexus ovaricus links. Hochgradige Hirnschwellung mit sektkorkenartiger Ausprägung der Kleinhirntonsillen. Eitriggranulierende Meningitis. Pralle Füllung der Gefäße mit mehreren linsengroßen pialen Blutungen. Blutkoagel im rechten Seitenventrikel. Ausgedehnte Blutung in die Cisterna cerebellomedullaris und in den Subarachnoidalraum. Eitrige Otitis media bds. Bakteriolog. Untersuchung post mortem: Uterus, Dura und Mittelohr: Pseudomonas. (Für die Überlassung des Sektionsprotokolls danken wir Herrn Prof. Dr. *Büngeler*, Dir. d. Patholog. Instituts der Univ. München.)

Diskussion: Es handelte sich somit um eine bei der Aufnahme bereits fortgeschrittene Pseudomonassepsis nach septischem Abort, wobei eine metastatische Meningitis im Vordergrund stand, die zum Tode führte. Weiter fanden sich zunehmende Otitis media bds. sowie Panophthalmie bds., ebenfalls metastatisch entstanden. Trotz Empfindlichkeit der Keime in vitro brachte die Therapie mit Polymyxin-B und Supronal nur kurzfristige Besserung unter Rückgang der meningitischen Erscheinungen. Enzephalitische Symptome und Blutungen aus den maximal gestauten Hirngefäßen komplizierten das Bild.

Die Prognose der Ps.-Meningitis ist, wie die Auswertung der publizierten Fälle ergibt, nach wie vor sehr dubiös. Die von *Kreitner* angegebene Letalität von 75% scheint zurückgegangen zu sein, dürfte aber noch kaum unter 50% liegen. Früher Behandlungsbeginn ist entscheidend, natürlich auch die Empfindlichkeit der Erreger. Die metastatisch entstandene Meningitis hat eine schlechtere Prognose als die otogene (Letalität der ersten nach *Ditkowski* 86%). Interessant und praktisch bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß die meisten Ps.-Meningitiden nach diagnostischen Lumbalpunktionen, Spinalanästhesien u. a. den Liquorraum freilegenden Eingriffen entstanden sind. Zufolge der Aufstellung von *Kietzmann* sind auf diese Weise ca. 65% aller bisher beschriebenen Fälle (ca. 170) verursacht worden, also auf iatrogene Weise. Unsterilisierte Waschbürsten, „sterile" Verdünnungslösungen, mit Ps. infizierte Spritzenbehälter etc. konnten für diese Meningitiden verantwortlich

gemacht werden. Nach *Keefer* ist die Infektion mit Ps. die häufigste iatrogene Meningitisursache. Hier ist eben die Tatsache von Bedeutung, daß man auf der Haut und den Schleimhäuten immer mit der Anwesenheit von Ps. rechnen muß, gegenüber früher offensichtlich in höherem Maße, nachdem es sich um einen weitgehend antibiotikaresistenten Keim handelt, der in der Konkurrenz mit anderen saprophytären Bakterien auf diese Weise überlegen ist. Schädeltraumen mit offener Hirnverletzung und otogene Infektion sind weitere nicht seltene Ursachen der Ps.-Meningitis. Nach der uns zugänglichen Literatur ist das geschilderte Bild bezüglich der Kausalität ein Sonderfall. Das erscheint verwunderlich, da Ps. im Urogenitaltrakt speziell der Frau keine Seltenheit darstellt.

Die **Therapie der Ps.-Infektionen** ist dadurch erschwert, daß ein großer Teil der Stämme mehr oder weniger antibiotikaresistent ist. Über die entsprechenden in-vitro-Befunde gibt es bereits eine umfangreiche Literatur (s. b. *Kietzmann*, dann *Paschali-Pavlatou, Andrieu, Vacca, Henneberg* u. *Müller* u. a.). Die Sensibilität gegenüber Antibiotika wechselt von Stamm zu Stamm außerordentlich. Es erscheint deshalb unumgänglich, wenn überhaupt Aussicht auf Therapieerfolg bestehen soll, den gefundenen Keim zu testen. Penicillin ist absolut unwirksam, am besten schneiden Polymyxin, die Tetrazykline und die Sulfonamide ab. Es empfiehlt sich deshalb eine Kombinationsbehandlung mit den genannten Mitteln, falls die Testung nicht andere Hinweise gibt. Trotzdem wird ein großer Teil der Fälle nicht oder wenig zu beeinflussen sein, wie auch wir es erleben mußten, und es ist zu hoffen, daß gegen Pseudomonas, diesen gefährlichen „Opportunisten" unter den mehr saprophytischen Keimen *(Jawetz)*, wirksamere Antibiotika gefunden werden.

Die **Kolisepsis,** wobei der nun zu schildernde Krankheitsverlauf ein besonders eindrucksvolles Beispiel zeigt, nimmt ihren Ausgang meist vom Urogenitalsystem (ähnlich der Pseudomonasinfektion) oder den Gallenwegen aus. Die lokale oder diffuse Peritonitis, von den Pathologen oft unter die septischen Komplikationen gerechnet, und bekanntlich sehr häufig durch Bact. coli hervorgerufen, sollte nicht als septische Krankheit bezeichnet werden, wenn sie nicht z. B. durch Lymphangitis oder Thrombophlebitis zu einem echten Sepsisherd mit Bakteriämie führt *(Bingold)*. Die Thrombophlebitis im Pfortadergebiet, die P y l e p h l e b i t i s, gehört zu den schwersten septischen Krankheiten überhaupt. Der von uns kürzlich beobachtete Fall ist besonders charakteristisch, auch bezüglich seiner Pathogenese.

Der 22j. landwirtschaftliche Arbeiter J. M. wurde am 11. 4. 60 in hochfieberhaftem Zustand von einer chirurgischen Abteilung der Umgebung ebenfalls auf unsere Infektionsabteilung überwiesen. Der Pat. hatte Anfang des Jahres eine leichte Gelbsucht durchgemacht, sonst war er nie krank gewesen. Am 4. 4. hatte er noch körperlich gearbeitet. In der Woche zuvor hatte er etwas über Stuhlunregelmäßigkeit zu klagen. In der Nacht zum 5. 4. traten plötzlich starke Schmerzen im Unterbauch, vor allem rechts, auf, dabei grünliches Erbrechen. Die Schmerzen blieben den ganzen Tag unverändert. Der zugezogene Hausarzt verabreichte eine schmerzstillende Injektion. Seit dem Schmerzanfall sistierten Stuhl und Winde. Am 6. 4. Einweisung wegen Ileusverdacht in das Krankenhaus. Dort 5tägiger Aufenthalt unter konservativer Therapie mit Temperaturen bis 40,7°, dabei immer wieder Unterbauchschmerzen und leichter Ikterus. Am 11. 4. Überweisung in unsere Klinik wegen Verdacht auf infektiös-septischen Prozeß.

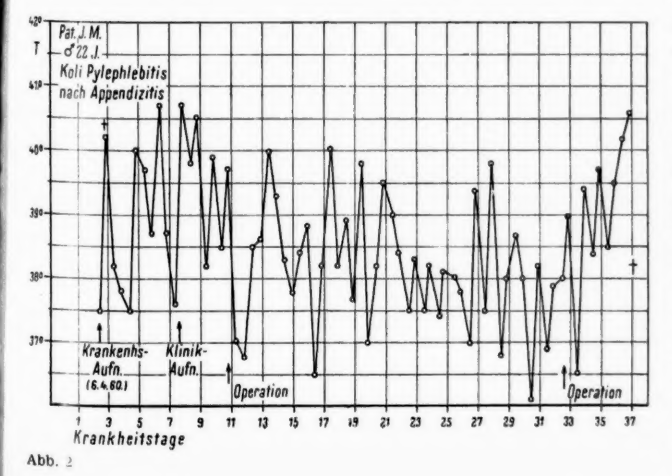


Abb. 2

Befund: Kräftiger junger Mann in ausgesprochen septischem Zustand. Temperatur 40,6°. Deutlicher Ikterus. Leib weich. Leber vergrößert, druckschmerzhaft. Geringe Abwehrspannung im Unterbauch bds. Sonst kein pathologischer Organbefund. Leukozyten 15 650, mit 25% Stabkernigen. Im Blutausstrich fallen bereits zahlreiche Bakterien (Stäbchen) pro Gesichtsfeld auf! Elektrophorese: α_1 9,0. α_2 15,6. β 9,4. γ 29,5%. Blutkultur: Bact. coli.

Klinische Diagnose: Cholangitische oder pylephlebitische Kolisepsis. Verlauf: Da das chirurgische Konzil keine Indikation zu einem sofortigen Eingriff ergab, Beginn der Therapie mit Chloramphenicol i.v., 2—3 g tgl. Geringer Rückgang der Temperaturen. Relativ gutes Allgemeinbefinden. Pat. liest im Bett. Täglich Stuhlgang, nicht acholisch. Am 14. 4. wieder stärkere Druckempfindlichkeit im Unterbauch, jetzt vorwiegend rechts. Zunehmende Stenoseerscheinungen in der Ileozökalgegend. Nach weiterem Konzil Verlegung wegen Ileus bei Verdacht auf perityphlitischen Abszeß und Phlebitis im Pfortadergebiet in die Chirurg. Poliklinik. Die Eröffnung der Bauchhöhle (Prof. Dr. *Struppler*) zeigt, daß es sich um einen perforierten Appendix mit ausgedehnter eitriger Peritonitis handelt, bei starken perityphlitischen Verklebungen des Darmes. Die Radix mesenterii des präzökalen Dünndarms war ödematös aufgetrieben, die Blätter werden vorsichtig gespalten. Es besteht der Verdacht auf eine schwere Phlebitis im Bereich der V. ileo-colica. — Im weiteren postoperativen Verlauf ergibt sich zwar eine deutliche Besserung der lokal-peritonitischen Erscheinungen mit Beseitigung des Ileus, aber das septische Bild ist nur wenig zu beeinflussen, auch nicht unter Anwendung der Antibiotika, gegen die sich der gefundene Koli-Stamm als sensibel erwies. Da sich unter Verschlechterung des Allgemeinzustandes nun zunehmend Entzündungserscheinungen im rechten Oberbauch zeigten mit Verdacht auf subphrenischen Abszeß, erfolgte am 6. 5. eine Relaparotomie. Dabei zeigten sich auf der Leberoberfläche zahlreiche bis erbsengroße Knoten, wie kleine Karzinommetastasen aussehend, ebenso im Bereich des Lig. hepato-duodenale und am Pankreas. Eine effektive Eingriffsmöglichkeit ergab sich nicht. Eine intraoperativ eintretende Asystolie konnte durch Herzmassage wieder beseitigt werden. Postoperativ weiterhin unbeeinflußbares septisches Bild mit komatösem Zustand. Unter tagelanger Hyperthermie über 40,5° Exitus am 11. 5.

Aus dem Sektionsbefund (Patholog. Institut, Prof. Dr. *Büngeler*): Ausgedehnte Pylephlebitis mit eitrigen Thromben in der Radix mesenterii und in der Pfortader. In der Leber zahlreiche, nicht eingeschmolzene Infiltrate.

Diskussion: Es liegt hier ein ungewöhnlich schweres Bild einer Kolisepsis vor mit dem seltenen Befund einer so massiven Bakteriämie, daß die Keime sogar zahlreich im Blutausstrich sichtbar sind. Sepsisherd ist eine ausgebreitete Pylephlebitis, entstanden durch eitrige, perforierte Appendizitis mit Perityphlitis.

Epikritisch betrachtet zeigt der tragisch verlaufene Fall vor allem eindringlich vom Tag der Erkrankung an die Gefahr therapeutischer Verschleierung. Unter Antibiotikaanwendung kamen die zuerst eindeutigen lokal-peritonitischen Zeichen zur Ruhe, der abdominelle Befund wurde vieldeutig, das Bild wies mehr auf eine cholangitische Infektion hin. Erst 10 Tage nach dem Perforationsereignis zeigten sich wieder eindeutige Lokalsymptome, die wegen Ileus die Operation notwendig

machten. Inzwischen war der chirurgisch nicht angreifbare Sepsisherd gebildet und führte konsequent zur Katastrophe. Die septische Pylephlebitis entsteht am häufigsten aus einer Appendizitis, wie auch unser Fall zeigt, und zwar in etwa 40—50% der bisher beschriebenen Fälle. Aus zwei großen Statistiken mit über 5000 Fällen akuter Appendizitis (s. *Bingold*) traten aber nur 24 Pylephlebitiden auf, also in etwa 0,5%. Dabei ist höchst bedeutsam, daß bei Frühoperation der Appendix (innerhalb 24 Std.) nie eine Pylephlebitis beobachtet wurde. Als weitere Ursachen kommen in Frage: Auf das Pfortadergebiet übergreifende Cholangitiden, dann exulzerierende Karzinome des Magens und vor allem des Rektums. *Bingold* weist vor allem auf die Möglichkeit des Übergreifens einer Milzveneninfektion hin, wobei eigentümlicherweise Aktinomyzes als Erreger eine Rolle spielt, durch Infektion vom Magen-Darm-Kanal aus.

Die **Therapie der Pylephlebitis** ist auch heute noch problematisch. Aus dem bereits Gesagten ist die Prophylaxe durch rechtzeitige Beseitigung einer appendizitischen Eiterung eine Hauptforderung. Operativ käme gelegentlich die Unterbindung einer infizierten Vene in Frage. So beschreibt *Bingold* die Heilung zweier Fälle durch Ligatur der V. colica sinistra. Die Antibiotikaanwendung bietet aber doch die wesentlichste Heilungsaussicht. Die Seltenheit dieser septischen Komplikation (die Diagnose wird auch nur selten intra vitam gestellt) in den letzten 10 Jahren ist sicher eine Folge dieser Therapie, gerade bei der verschleppten oder komplizierten Appendizitis. Da aber, wie schon bei der Pseudomonasinfektion ausgeführt, gerade im Bereich der Haut und der Schleimhäute, speziell auch des Darmes, mit beträchtlicher Umwandlung der physiologischen Bakterienflora gerechnet werden kann, und zwar in dem Sinne, daß vermehrt antibiotikaresistente Stämme hier saprophytisch vorliegen, ergeben sich neue therapeutische Probleme. Ein beträchtlicher Teil der Kolistämme ist bereits weitgehend resistent, auch gegenüber Tetrazyklinen, worauf u. a. schon 1956 *Linzenmeier* hinwies. In den USA wurde ebenfalls seit mehreren Jahren eine Zunahme der Resistenz von Bact. coli gegen Tetracycline und Streptomycin festgestellt *(Rantz)*. Ähnliches trifft für andere Bakterien der Darmflora zu, die ja für die Pylephlebitis als Erreger vorwiegend in Betracht kommen, so Staphylokokken, Pseudomonas, Enterokokken, Klostridien etc.

Pseudomonas- und Kolisepsis sind typische Beispiele der Infektion mit verbreiteten Banalkeimen der obligaten Oberflächenflora des menschlichen Organismus. In beiden geschilderten Fällen zeigt ein problematischer Verlauf die Gefährlichkeit dieser Komplikationen, deren wichtigste Prophylaxe die rechtzeitige Erkennung und planmäßige Beseitigung der zum Sepsisherd führenden Infektion ist.

Schrifttum: Andrieu, G. u. M.: Ann. Inst. Pasteur, 92 (1957), S. 322. — Bingold, K.: Handb. d. inn. Med., 4. Aufl., Berlin (1952). — Ditkowski: Pediatria, 101 (1952), zit. n. Kietzmann. — Fränkel, E.: Z. Hyg., 95 (1922), S. 125. — Henneberg, G. u. Müller, E. M.: Zbl. Bakt. I Orig., 161 (1954), S. 183. — Jawetz, E.: zit. n. Kietzmann. — Keefer: Ann. Pract., 1 (1950), S. 679. — Kietzmann, I.: Zbl. Bakt. I Ref., 156 (1955), S. 117. — Kietzmann, I.: Zbl. Bakt. I. Orig., 163 (1955), S. 31. — Kreitner: Wien. klin. Wschr., 64 (1952), S. 370. — Linzenmeier, G.: Medizinische (1957), Nr. 11 u. 12. — Paschali-Pavlatou, M. u. Mitarb.: Acta Microbiol. Hell., 6 (1956), S. 322. — Rantz, L. A. u. M.: Arch. int. Med., 97 (1956), S. 694. — Vacca, J. B.: Antibiot. and Chemother., 6 (1956), S. 130. — Vlasich, E.: Wien. klin. Wschr., 72 (1960), S. 205.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. W. Lang, Oberarzt, I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1.

DK 616.981.132 + 616.981.48

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Über die ambulante Keuchhustendiagnose

(zugleich ein Beitrag zur Analyse des Keuchhustenanfalls)

von J. BROCK

Zusammenfassung: Es wird ausgeführt, daß in den Lehrbüchern zwar der Anfallcharakter des Keuchhustens betont wird und die Anfälle geschildert werden, daß dagegen die normierte kurze Anfalldauer und die erhebliche „refraktäre" Intervallphase zwischen den Anfällen nicht in ihrer entscheidenden diagnostischen Bedeutung angesprochen werden, welche sie gerade für die ambulante (anamnestische!) Pertussisdiagnose zweifellos besitzen.

Weitere Ausführungen befassen sich mit den noch umstrittenen Fragen der Pathophysiologie des Anfallssyndroms und seiner Teilkomponenten, was zwangsläufig zur Erörterung von Grundfragen der Pertussis-Pathogenese hinführt.

Summary: The Diagnosis of Whooping-cough in General Practice. (a contribution to the analysis of coughing fits). For the diagnosis of whooping-cough the short duration of the coughing fits and the striking refractory intervals between the fits, are of great importance for the diagnosis of pertussis (anamnestic) in general practice. In text-books, however, these features are not stressed in a description of the fits. Furthermore unanswered problems in the pathophysiology of the fit syndrome and its partial components are discussed, which necessarily leads to a discussion of the pathogenesis of the disease.

Résumé: A propos du diagnostic ambulatoire de la coqueluche (en même temps une contribution à l'analyse de la quinte de coqueluche). L'auteur expose qu'évidemment les traités mettent l'accent sur la caractère quinteux de la coqueluche et décrivent les quintes, mais que, par contre, la courte durée normalisée des quintes et la phase « réfractaire » considérable intercalée entre les quintes n'est pas prise en considération avec toute l'importance diagnostique pourtant décisive que ces deux éléments représentent, précisément et sans aucun doute, pour le diagnostic ambulatoire (anamnestique!) de la coqueluche.

L'auteur aborde ensuite les problèmes, encore controversés, de la pathophysiologie du syndrome quinteux et de ses composantes partielles, ce qui amène forcément à discuter des problèmes fondamentaux de la pathogénie de la coqueluche.

Die Frage der ambulanten Pertussisdiagnose zeigt diese in einem Spannungsfeld zwischen folgenden beiden Grenzsituationen: Eine medizinisch völlig ungebildete, schlichte Mutter (deren älteres Kind den Keuchhusten früher schon einmal durchgemacht hat) fährt ihr jüngstes im Park spazieren. Plötzlich biegt sie mit ihrem Kinderwagen eilends in einen Seitenweg ein — sie hat ihr nur allzu bekannte Geräusche gehört — und sagt mit völliger Sicherheit (und auch zutreffend!): „Da hat ja ein Kind den Keuchhusten". — Die Gegensituation: Ein erfahrener Kinderarzt hat in der Sprechstunde eine Mutter mit Kind vor sich und soll feststellen, ob dieses den Keuchhusten hat (es hat ihn tatsächlich!), glaubt aber, eine völlig sichere Entscheidung nicht treffen zu können. Und die Ursache dieser paradoxen Situation? Die für den Keuchhusten so charakteristische „refraktäre Intervallphase" zwischen den Anfällen, in welcher es meist selbst durch Auslösen des Würgreflexes mit Zungenspatel nicht gelingt, einen Anfall zu provozieren.

Obwohl jeder mit dem Keuchhusten einigermaßen Vertraute die r e f r a k t ä r e I n t e r v a l l p h a s e zwischen den Anfällen praktisch kennt, und obgleich diese sich aus den Lehr- und Handbuch-Darstellungen (2—8) wohl indirekt ergibt, unterlassen es diese Darstellungen merkwürdigerweise, die charakteristische Intervallphase als solche anzusprechen und ihre entscheidende diagnostische Bedeutung hervorzuheben.

Mit der Folge, daß meiner Erfahrung nach selbst angehende Kinderfachärzte (Klinikassistenten), wenn man sie fragt, woraus sie einen Keuchhusten diagnostizieren, in diesem Punkt versagen; ja, sich verwundert zeigen, was sie, so befragt, Wichtiges aufzuzählen vergessen haben sollten. Natürlich zielt eine solche Erörterung, wenn auch am klinischen Krankenbett gepflogen, besonders auf die Verhältnisse in der Praxis (wo man eben nicht die gesamte Symptomatik jederzeit miterleben kann). Aber gerade auch auf diese seine Mitarbeiter vorzubereiten, scheint mir ein wichtiges Anliegen jedes Klinikchefs. Die Praxis verlangt eben aus der geschilderten Sprechstundensituation heraus sehr oft nach einer „a n a m n e s t i s c h e n" K e u c h h u s t e n d i a g n o s e. Mit einem hierfür bestimmten „kaum 20 Fragen enthaltenden" Fragebogen ist *Hiti* (1) infolge des Zeitmangels in der Sprechstunde begreiflicherweise n i c h t durchgekommen, hat sich deswegen später auf sieben, in seiner Arbeit abgedruckte, Fragen beschränkt. Diese sind nun, gerade weil sie sich an das Lehrbuchschema halten, m. E. verbesserungsbedürftig.

Was für ein häufiges Praxisereignis[1]) kann denn am ehesten mal, etwa seitens der Mutter, Keuchhustenverdacht aufkommen lassen? Die „Grippe"-Tracheitis des „erkälteten" Kindes. Auch bei dieser tritt ein heftiger Reizhusten besonders auf, wenn sich das Kind zum Schlafen hingelegt hat (die horizontale Lage scheint hierbei eine Rolle zu spielen, es ist also eine Pseudo-Nachtbevorzugung). Die Hustenstöße können sich dabei rasch folgen und sehr heftig sein, dann mit entsprechender Gesichtsverfärbung, auch Erbrechen mag bei einem hierzu disponierten Kinde einmal vorkommen. Und trotzdem: von Keuchhusten „keine Spur"! Warum? Diese Kinder „husten sich" gewissermaßen „ein": Je mehr sie husten, desto stärker wird der Hustenreiz (anscheinend von „wunden" reflexogenen Zonen der Trachealschleimhaut ausgelöst), so scheinen sie trotz allmählicher Erschöpfung mit dem Husten überhaupt nicht mehr aufhören zu können, bis schließlich eine kräftige Dosis eines Hustenmittels dem Kind Erlösung und Schlaf bringt. Dagegen dauert ein Keuchhustenanfall — und damit kommen wir zu einem weiteren, von den Lehrbuchdarstellungen in ähnlicher Weise vernachlässigten Charakteristikum — nur etwa $^1/_2$—$1^1/_2$ Minuten, wenn er sich (seltener) anschließend nochmals wiederholt (Doppelanfall)[2]) nur entsprechend länger. Daraus ergibt sich als mit die wichtigste Frage an die Mutter: Wie lange dauert die Husterei denn, wenn es losgegangen ist? Und die nächste Frage (auf die Intervallphase zielend) etwa: Geht das nun immer so weiter, oder hat das Kind nach einem solchen Hustenanfall dann eine Zeitlang Ruhe? (wenn ja) wie lange im allgemeinen? Die Keuchhustencharakteristika sind in dieser Hinsicht so eindeutig, daß diese (in der Tabelle von *Hiti* gerade fehlenden) Fragen selbst bei zu exakten Zeitangaben sicher oft wenig befähigten Müttern meist eine Entscheidung erlauben werden. Theoretisch ist hierzu zu sagen, daß der in allen Lehrbüchern natürlich erwähnte Anfallcharakter des Keuchhustens die (normierte) kurze Dauer des einzelnen Keuchhustenanfalls wie die erhebliche sich aus der Anfallzahl/24 Stunden ergebende refraktäre Intervallphase zwischen den Anfällen keineswegs in sich schließt! Da „Anfall" ja nur plötzliches Auftreten von Krankheitserscheinungen scheinbar aus heiterem Himmel bedeutet, die Dauer eines Anfalls aber viele Stunden betragen kann (Asthmaanfall!), die Intervalle zwischen Anfällen äußerst kurz sein können (manche Erscheinungsformen des petit mal).

Was den Husten selber betrifft, so mag ihn der Arzt der Mutter statt langatmiger Beschreibungen vormachen: die durch eine „ziehende" Inspiration eingeleiteten 10—15 stakkatoartig aufeinanderfolgenden heftigen Hustenstöße, dann wieder eine ziehende Einatmung, dann wieder eine Serie derartiger Hustenstöße, im ganzen meist 4—6 an der Zahl. Was der Arzt nicht imitieren kann: daß nach der letzten Hustenstoß-Serie — oft mit einer vorübergehenden (exspiratorischen) Apnoe endend, diese von einer besonders tiefen ziehenden Inspiration gefolgt — durch einige Hustenstöße zäher glasiger Schleim durch Nase und Mund oft unter Würgen herausbefördert wird, nicht selten unmittelbar gefolgt von kurzem Erbrechen[3]). Ersteres wieder ganz pertussisspezifisch, da das Kleinkind, ja Kind, expektoriertes Sputum sonst bekanntlich verschluckt und solches nur bei Keuchhusten und Bronchiektasie herausgehustet wird (bei letzterer, abgesehen von allem anderen, der Auswurf ja von völlig anderer Beschaffenheit). In der Aufstellung von *Hiti* ist der Keuchhustenanfall richtig charakterisiert (auch gesagt, daß man ihn „erklärend vorführen" soll), doch muß ich bemängeln, daß von „Erbrechen von Schleim" die Rede ist, auch wenn dieses in manchen Büchern so steht. Schon deshalb muß auf die noch nicht in allen Punkten geklärte Pathophysiologie des Keuchhustenanfalls etwas näher eingegangen werden.

[1]) Daß auch eine Bronchialdrüsen-Tbk, an der Bifurkation lokalisiert, „Krampfhusten" hervorruft (immer wieder zitiert), muß eine Rarität sein, da ich es in mehreren Jahrzehnten klinischer pädiatrischer Tätigkeit nicht einmal erlebt habe. Aber auch dabei fehlen ja Anfallcharakter und refraktäre Intervallphase ebenso wie bei durch Mukoviszidosis (zystische Pankreasfibrose) möglicherweise bewirktem Krampfhusten, hier dazu noch in einem völlig andersartigen polymorphen Krankheitsbilde. Dasselbe gilt für Fremdkörperaspiration, hierbei zusätzlich noch höchst charakteristische Anamnesepunkte.

[2]) Manche Autoren (8, 10) nennen diese manchmal vorkommende Wiederholung des ganzen Anfalls „reprise", manche (3, 6) bezeichnen so das ziehende Inspirium zwischen allen Hustenstoßserien, manche (4) nur dasjenige nach der letzten Serie (die u. U. mit vorübergehender Apnoe endete).

[3]) Eine gewisse Ausnahmestellung nimmt die Pertussis besonders des jungen Säuglings ein: a) fehlt meist das Ziehen, also die Engstellung der Glottis bei den Inspirationen zwischen den Hustenstoßserien, b) besteht eine Neigung zu tatsächlich bedrohlichem exspiratorischem Atemstillstand, d. h., die Einatmung bleibt aus (wobei sich Konvulsionen einstellen können), c) fehlt meist Erbrechen. Die beiden von mir hervorgehobenen Kriterien gelten aber natürlich auch für die Säuglings-Pertussis, was ihre Bedeutung noch mehr unterstreicht.

Für die Beobachtung und Deutung dieses Hustengeschehens hat wohl immer schon die Vorstellung nahegelegen: Es muß so heftig gehustet werden (die tiefen via verengte Glottis erfolgenden Zwischeninspirationen scheinen dabei die Aufgabe zu haben, immer wieder möglichst viel Exspirationsluft anzusammeln), um eine maximale Expektorationsleistung zu bewirken, dies wegen der sichtlichen Eigenart des zähen, fadenziehenden Keuchhustensputums. Diese wurde s. Z. von *Jochims* (9) als „Spinnfähigkeit" dieses Sputums objektiviert und gemessen, aber nach briefl. Mitt. dieses Autors sei die Eigenschaft der Klebrigkeit und des Haftens auf der Schleimhaut wohl die klinisch ausschlaggebende. Und es muß erwähnt werden, daß auch ein — das unmittelbar am Krankenbett Wahrnehmbare so scharfsinnig analysierender — Kliniker wie *Glanzmann* (6) sich jene teleologische Auffassung des Keuchhustengeschehens zu eigen machte. Und wenn *Glanzmann* von an der Bifurkation oder Rima glottis post. festsitzendem Sekret spricht, so hat *Bradford* (7) solches hier präparoxysmal laryngoskopisch als Ballen (plug) (der hinterher verschwunden war!) nachgewiesen. Am Schluß des Anfalls wird das durch die letzten Hustenstöße endlich expektorierte Sputum sehr häufig unter Würgen weiter- und herausbefördert. Augenscheinlich wirkt es doch durch seine zähe und haftende Beschaffenheit auf der Schleimhaut als Fremdkörperreiz. Und wie einem etwa mittels Zungenspatel ausgelösten Würgreflex als sekundäres Reflexgeschehen kurzes Erbrechen folgen kann, so ist auch am Schluß des Keuchhustenanfalls das durch die Sputumbeschaffenheit ausgelöste Würgen oft von kurzem Erbrechen gefolgt. Wenn also Pertussissputum aus dem Munde oft zusammen mit Mageninhalt herausgebracht wird (falls erbrochen wird), so bedeutet dies keineswegs, daß verschlucktes Sputum erbrochen wird! Nach der hier entwickelten Vorstellung würde man im Gegenteil sagen, daß, wenn das Sputum beim Keuchhusten wie sonst im Kindesalter verschluckt würde, es zu gar keinem Erbrechen käme, denn dann brauchte es eben nicht „herausgewürgt" zu werden. Daß das Nichtverschlucken des Pertussissputums für Keuchhusten auch bei Kindern geradezu pathognomonisch ist, betonen auch *de Rudder* u. *Bennhold-Thomsen* (3).

Mit dem Herauswürgen steht es wohl so (ich verdanke hierüber einem Briefwechsel mit den Herren *C. Elze* sowie *F. Hansen* wichtige Hinweise): Nach *Braus-Elze* (1956) (11), wo ich nach langem vergeblichem Suchen endlich Ausführlicheres über das „Würgen" fand, ist dieses durch eine ausgiebige und heftige Erweiterung des Isthmus faucium charakterisiert (begleitet von Kontraktionen einer Anzahl äußerer, nicht dem Kopfdarm angehöriger Muskeln, besonders der beiden Sternokleidomastoidei, was man ja beim Würgen gut beobachten kann), diese Erweiterung findet sowohl nach beiden Seiten hin statt als auch in der Richtung von oben nach unten, letzteres besonders durch Tieftreten des Zungengrundes (im Gegensatz zur Anhebung des letzteren beim Herunterbefördern von Nahrung, also Schlucken). Gleichzeitig wird unter Kontraktion des Gaumensegels im Epipharynx, also hinter der Nase, etwa vorhandenes Sekret in den Mesopharynx herabgequetscht und kann nun, zusammen mit anderem nur bis hierher gelangten, ausgehustet werden *(F. Hansen).* An sich gilt es ja für so heftiges Husten, wie im Keuchhustenanfall, daß das tracheale und subtracheale Sekret durch die Hustenstöße sogleich in Mund bzw. Nase und sogar darüber hinaus befördert wird; es fliegt bzw. quillt heraus. Und das trifft sicher auch für den Hauptteil des Pertussisexpektorates zu. Aber bei der eigentümlichen, zähen und haftenden Beschaffenheit des Pertussissputums ist es ja ohne weiteres verständlich, daß eine solche Elimination nicht total gelingt, sondern daß ein Rest erst unter zusätzlichem Würgen (teleologisch gesprochen: unter Zuhilfenahme von Würgen) aus dem Nasopharynx los- und ausgehustet wird. „Ohne" (soll heißen: so weit hochgehustetes) „Sekret ... kein Würgen" schreibt mir *F. Hansen* in Bestätigung der hier entwickelten Vorstellung und präzisiert noch einmal die zeitliche Reihenfolge: „explosives Husten — Würgen — Schlußhusten".

Die entwickelte „periphere" Erklärung des Hustengeschehens bei Pertussis (gleichzeitig eine teleologische Deutung erlaubend) schließt nun eine zentrale (zerebrale) Komponente keineswegs aus. Wie könnte es sonst sein, daß sich das Stadium decrementi bei neuropathischen Kindern monatelang hinziehen kann, nachdem die angenommene „Ursache" für den typischen Keuchhustenanfall, das Sekret, weggefallen ist? „Die Art des Hustenanfalls ist gleichsam eine eingefahrene Reflexbahn geworden, die, jetzt durch jeglichen Reiz ausgelöst, automatisch pertussiform abläuft". Aber auch bei noch floridem Keuchhusten gibt wohl erst die besondere Art der zentralen Antwort auf die periphere Situation dem Keuchhustengeschehen sein charakteristisches Gepräge. — Heuristisch ist es angebracht, zunächst die peripheren Erklärungsmöglichkeiten auszuschöpfen. Wenn also z. B. eine „Aura" mit Kitzelgefühl in Kehle und hinterm Brustbein, verbunden mit Angst und Unruhe (6), dem Einsetzen des Paroxysmus voraufgeht, so ist auch letzteres als Folge der Reizung äußerst empfindlicher peripherer Rezeptoren wohl reaktiv verständlich. Und wenn in dieser Minute bei einem konnatal spastisch-hemiplegischen Kind jedesmal fibrilläre Zuckungen in der gelähmten Muskulatur auftraten (10), wäre nicht auch dies noch auf eine sekundäre zentrale Irradiation solcher zentripetaler Reizzuflüsse zurückzuführen?

Die widerspruchsvollen Angaben zur Frage, ob eine Änderung der Sputumbeschaffenheit, etwa durch eitrige Bronchitis oder Pneumonie, den pertussiformen Charakter des Hustens unbeeinflußt oder verschwinden läßt, wäre für jeden derartigen Fall dahingehend zu überprüfen, ob — oder nicht — angenommen werden kann, daß der pertussiforme Hustenreflex schon eingeschliffen war. *Hansen* (10) möchte allerdings überhaupt „das Bronchialsekret nicht als den wesentlichen Reiz für die Auslösung eines solchen Keuchhustenanfalls" ansehen: eigene Feststellungen des Autors bei vielen Keuchhustenkranken und nicht nur Säuglingen, bei denen das Sputum lange Zeit und manchmal überhaupt fehlte und — nach Beobachtung der hinteren Rachenwand und bei jungen Kindern des hochstehenden Kehlkopfes im Anfall — nicht etwa nur verschluckt wurde (und dieses zu Beginn des stadium convulsivum). Denn wenn solche Anfälle im Sinne der „Sputumtheorie" also vergebliche waren, warum (so fragt der Autor) hört der Hustenanfall dann trotzdem „keuchhustenspezifisch" auf? Mit der gleichen Berechtigung wäre das allerdings zu fragen, wenn man mit *F. Hansen* den wesentlichen Reiz für die Auslösung eines Keuchhustenanfalls in den Gewebsveränderungen des Bronchialsystems sieht. So wäre die spezifische Rhythmik des Keuchhustengeschehens — also die normierte kurze Anfallsdauer und die refraktäre Intervallphase — vielleicht auch primär zentral mitbedingt? Unter der Wirkung löslicher auf das Hustenzentrum wirkender Substanzen des Keuchhustenerregers[4]) zustande kommend *(F. Hansen)*? Hierzu führt dieser zwei Autoren an, welche nach Schutzimpfung mit nichtabsorbierter Pertussisvakzine vorgekommenen „pertussiformen" Husten erwähnen:

Feldmann (12) wurde bei über 1000 Vakzinationen 4—5mal von der Mutter des Kindes ein etwa 4 Tage danach beginnender

[4]) Auch *Seelemann* (16) ist geneigt, solchen Substanzen, anscheinend auch im Sinne ihrer Fernwirkung, eine wichtige Rolle für den charakteristischen Gesamtablauf eines Keuchhustens zuzuschreiben.

und eine Woche anhaltender „rauher, bellender" Husten berichtet, noch seltener schien dabei ein richtiger Hustenparoxysmus vorgekommen zu sein. *Gautier* (13) spricht dagegen von einem paroxystischen keuchhustenartigen Husten, einige Stunden (!) bis 3—4 Tage p. v., und es wurde dieses häufiger berichtet (briefl. Mitt. von *A. Gautier*) als nach *Feldmann*. Diesem liegt übrigens die Annahme eines primär zentralen Geschehens bei diesem Phänomen fern, und er kann es sich nur so vorstellen (wie er mir schreibt), daß in solchen Fällen die abgetöteten Erreger eine ähnliche Wirkung auf die Lungen entfalten wie die lebenden.

Ziehen wir **das Fazit aller Beobachtungen:** Es gibt Keuchhusten-Stadien oder sogar -Fälle mit typischen Anfällen von normierter Dauer und mit typischer Intervallphase, wo sekundäres Eingeschliffensein des pertussiformen Hustenreflexes nicht in Frage kommt: also gerade erst zu Beginn des stadium convulsivum; wo trotz des Hustens kein Sekret aus der Rima glottis ausgehustet wird oder wo solches gar fehlt — also bräuchten Anfallsende und refraktäres Intervall auch bei den typischen Fällen mit Expektoration nicht damit erklärt zu werden, daß durch diese der Hustenreiz fortgefallen ist und sich erst wieder neues Sekret ansammeln muß. Es könnte sich vielmehr in allen Fällen um das Einsetzen eines refraktären Verhaltens des nervösen Hustenzentrums (entsprechend dem Ende des Paroxysmus) handeln.

Dagegen sprechen m. E. auch nicht die interessanten Resultate *F. Hansens* hinsichtlich der Möglichkeit, „jederzeit" Pertussisanfälle durch i.v. Lobelin-Injektion zu provozieren, deren Besprechung uns auf unser eigentliches Thema, die ambulante Pertussis-Diagnostik, zurückführt. Denn selbst durch alle möglichen Alltagsreize kann das „refraktäre" Verhalten einmal durchbrochen, ein Anfall gewissermaßen vorverlegt werden. Wieviel eher noch unter der (unphysiologischen) Peitsche des direkt auf das Atem-Husten-Zentrum einwirkenden Lobelins. Die Lobelin-Dosierung beträgt dabei 0,03 bis 0,04 mg/kg. Theoretisch interessant ist, daß sogar sogleich nach einem Anfall die Provokation gelingt, daß die Anfälle sogar etwas schwerer sind als die spontanen und daß dadurch auch mehr typisches Sputum ausgehustet wird, dies auch in Fällen, wo solches gefehlt hatte. In dieser künstlich herbeigeführten Situation erscheint also nicht die Expektorationsnotwendigkeit als Ursache des Hustens, sondern umgekehrt: der künstlich herbeigeführte Husten schafft Expektorationsmaterial heran! Praktische Bedeutung hat diese Lobelin-Provokation nach *F. Hansen* gewonnen, indem sie es nach briefl. Mitt. des Autors ermöglicht, die Keuchhustendiagnose vorzuverlegen, sie also schon im katarrhalischen Stadium durch Auslösen eines typischen Anfalls zu stellen, und damit ist für besonders gefährdete Fälle, z. B. junge Säuglinge, die Möglichkeit einer Frühestbehandlung geschaffen. Nach Ausführungen von *Seelemann* (16) über eine solche mit Chloromycetin allein könnte sich dabei die Kombination mit Hyperimmunserum empfehlen (für das Technische von dessen Gewinnung verweist *Gautier*[5]) [14] auf *Martin du Pan* [15]). Neuerdings wird arteigenes Pertussis-Hyperimmun-Globulin vom Asid-Institut München angeboten.

Alles weiter oben Ausgeführte bezog sich auf die Diagnosenstellung im „keuchhustenspezifischen" konvulsiven Stadium. Zu Beginn des voraufgehenden, initial-uncharakteristischen, katarrhalischen Stadiums wäre eine Diagnose (abgesehen von der erwähnten Lobelin-Provokation nach *F. Hansen*) wohl auch schon bakteriologisch, durch Anhusten einer „Keuchhustenplatte", theoretisch möglich; aber wer käme wohl gleich auf diese Idee? Aber schon beim Übergang vom katarrhalischen zum konvulsiven Stadium wird die klinische Dekouvrierung manchmal ebenso schnell erfolgen wie eine (erst) zu diesem Zeitpunkt einsetzende bakteriologische Klärung. Und wenn sich die Diagnose klinisch herausgestellt hat, ist eine bakteriologische Untersuchung (die noch in den ersten 10—14 Tagen des konvulsiven Stadiums ein positives Resultat ergeben würde) überflüssig und wird wohl selbst in einer Klinik kaum je vorgenommen (Eigenständigkeit des Klinischen [17]).

Weil es hier darauf ankam, bestimmte, bisher ungenügend berücksichtigte Gesichtspunkte herauszuarbeiten, bestand nicht die Absicht, die gesamte Pertussissymptomatik abzuhandeln. So sind das gedunsene Gesicht, die subkonjunktivalen Blutungen, das Zungenbändchengeschwür als klassische Begleiterscheinungen schweren Keuchhustens nicht erwähnt worden; ebensowenig das Keuchhustenblutbild mit seiner enormen absoluten (und relativen) Lymphozytose. Letzteres in besonderer Absicht: einmal, weil der Praktiker kaum je ein Blutbild zum Zwecke einer Pertussisdiagnose anfertigen lassen wird (1), sodann, weil es beim heutigen Keuchhusten (der ja in den letzten Jahren vielfach eine Pathomorphose im Sinne eines leichten Verlaufes — kürzer und ohne Komplikationen — erfahren hat) selten mehr in der charakteristischen Form angetroffen wird (*Max Schmidt* [18]).

Ist, ohne aufwendige Bakteriologie zu treiben, von solch' leichten Verlaufsformen echter Pertussis die in Europa sehr seltene Parapertussis (mit verwandtem, aber bakteriologisch und serologisch abgrenzbarem Erreger) zu unterscheiden? Im allgemeinen wohl. Rechnet man, daß im Schnitt auf 100 echte Pertussis-Fälle 2 Parapertussis-Infektionen entfallen, so sollen von diesen wiederum nur ¹/₅ überhaupt Anfallscharakter zeigen (19). Dabei sollen aber Katarrhe der oberen Luftwege und der Konjunktiven stark hervortreten, die Dauer des ganzen Ablaufs nur 2—3 Wochen betragen. Besonders bei kleinen Epidemien von Parapertussis könnte also ein aufmerksamer Praktiker wohl zur Vermutung dieser Krankheit kommen.

Schlußfolgerungen: Die ambulante Keuchhustendiagnose ist dadurch erschwert, daß Keuchhusten nach Erreichen des charakteristischen stadium convulsivum ein anfallsweiser Krampfhusten ist, in der Sprechstunde jedoch ein Anfall oft nicht zur Beobachtung gelangt.

Dies liegt an einem — natürlich gutbekannten — Phänomen, das aber merkwürdigerweise in den Lehrbuchdarstellungen nicht als solches angesprochen wird, der refraktären Intervallphase zwischen den Anfällen. Diese, sich aus der Anfallszahl/24 Std. (durchschnittlich 10—20) ergebend, ist also meist erheblich.

Nur scheinbar erschwert sie die ambulante Keuchhustendiagnose, da sie — von den Müttern erfragt — gerade einen sehr wichtigen Baustein für die Diagnose liefert.

Ein anderer, merkwürdigerweise bisher in gleicher Weise vernachlässigter ist die „normierte kurze Anfallsdauer" (¹/₂—1¹/₂ Minuten), welche ebenso leicht anamnestisch feststellbar ist.

Nimmt man dazu noch den der Mutter demonstrierbaren Charakter des Anfalls: Serien von stakkatohaft aufeinanderfolgenden 10—15 heftigen Hustenstößen, so kann mit diesen 4 obligaten Komponenten: Anfallshusten, Art desselben, normierte kurze Anfallsdauer, erhebliche refraktäre Intervallphase die Diagnose „Keuchhusten" schon mit großer Sicherheit gemacht werden.

Nicht obligat, aber meist vorhanden: das Aushusten des spezifischen Pertussissputums am Anfallsende (und dieses schon im frühkindlichen Alter). Wenn dies feststeht, ist es allein schon beweisend.

---

[5] Vor einer (leider immer noch wieder vorgenommenen) Pertussisvakzination in diesem Stadium warnt auch dieser Autor wieder (was durchaus eigenen Erfahrungen entspricht!), um nicht die Gefahr einer Pertussis-Enzephalomyelitis heraufzubeschwören (13).

Zuletzt werden aufgeführt das „Ziehen“ (Inspiration mit verengter Glottis) zwischen den Hustenstoß-Serien und das kurze Schluß-Erbrechen, weil nämlich beides z. B. im Säuglingsalter meist fehlt, und jedes für sich auch außerhalb der Pertussis vorkommt.

Pathophysiologisch steht noch immer zur Debatte, inwieweit die vorstehend herausgegriffenen Hauptsymptome der Pertussis schon sekretogen (sputogen) erklärbar sind oder ob sie maßgeblich zentrogen mitbestimmt sind. Wahrscheinlich sind die Rhythmik des Hustengeschehens (normierte kurze Anfallsdauer und refraktäre Intervallphase) in diesem Sinne zentrogen, ebenso sogar das stakkatoartige „Krampf“-Husten. Allein sekretogen (sputogen) sind nur das Schluß-„Würgen“ *(F. Hansen)* und das ihm wahrscheinlich als sekundäres Reflexgeschehen häufig folgende Schluß-Erbrechen.

Während das spezifische Sekret (Sputum) zunächst der Gegenwart des Haemophilus pertussis *(Bordet-Gengou)* nebst seinen Endotoxinen im Tracheobronchialsystem seine Entstehung verdankt, muß die zentrogen geprägte Symptomatik auf die Fernwirkung der in jener Ansiedlungszone entstehenden derartigen löslichen Substanzen des Erregers zurückgeführt werden.

Merkwürdigerweise kann die Krankheit ihren typischen Gesamtablauf zeigen, auch wenn der (sehr sensible) Erreger schon im frühen katarrhalischen Stadium mit hoher Wahrscheinlichkeit antibiotisch vernichtet wurde *(Seelemann)*. Erfahren „Toxine“ des Erregers schon sehr früh eine Bindung an entsprechende periphere und zentrale Zellstrukturen und entfalten dort eine lang anhaltende Wirkung?

Schrifttum: Braun, R. N. u. Hiti, M.: Münch. med. Wschr. (1960), S. 379. — 2. Knoepfelmacher in Hdb. Pfaundler-Schlossmann. 4. Aufl., II, (1931), S. 389. — 3. de Rudder, B. u. Bennholdt-Thomsen, C.: Erg. ges. Med., 19 (1934), S. 201. — 4. Degkwitz, R. in: Lehrbuch d. Kinderheilkunde. 2. Aufl, Springer (1942). — 5. Thomas: in Hdb. Pfaundler-Schlossmann. Ergänzungswerk, Erster Band (1942), S. 390. — 6. Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. 2. Aufl., Wien (1943), S. 223. — 7. Bradford, W. L.: in Holt and McIntosh: Pediatrics. 12. Aufl. (1953), S. 1244. — 8. Vahlquist, B.: in Fanconi, Lehrb. d. Kinderheilk., 4. Aufl. (1956), S. 393. — 9. Jochims, J.: Z. Kinderheilk., 45 (1928), S. 542 u. briefl. Mitt. — 10. Hansen, F. u. Dortmann, A.: Arch. Kinderheilk., 152 (1956), S. 121 u. briefl. Mitt. v. Hansen, F. — 11. Braus-Elze: Anatomie des Menschen. 3. Aufl., Bd. 2 (Eingeweide (1956) u. briefl. Mitt. v. Elze, C. — 12. Feldmann, G. V.: Arch. Dis. Childh., 29 (1954), S. 175. — 13. Gautier, P., Gautier, A. et Guinand-Doniol, J.: Praxis (Bern) (1953), S. 1011. — 14. Gautier, A.: Praxis (Bern) (1958), S. 301. — 15. Martin du Pan, R. et Rasa, L.: J. suisse méd., 84 (1954), S. 271. — 16. Seelemann, K.: Dtsch. med. J. (1956), S. 33. — 17. Brock, J.: Münch. med. Wschr. (1960), 39, S. 1887—1889. — 18. Schmidt, M.: mündl. Mitt. — 19. Vysoka, B.: Z. Hygien. Epidem. (Prag), 2, 196 (1958); Ref. Zbl. Kinderheilk., 69, S. 42.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Joachim Brock, Hamburg 39, Wiesendamm 150.

DK 616.921.8 - 07

Pharmakologie und praktischer Arzt*)

von PAUL LÜTH

Zusammenfassung: Schon eine flüchtige Beschäftigung mit der Arzneimitteltherapie vom Standpunkt des tätigen Allgemeinpraktikers aus zeigt, daß es dabei um lange vernachlässigte Fragen geht, die dringend einer systematischen Bearbeitung bedürfen. Pharmakologie ist für den Praktiker in erster Linie Pharmakotherapie. Die Pharmakotherapie der Lehrbücher der Pharmakologie orientiert sich einseitig an der klinischen Erfahrung. Nun sind aber Diagnose und Indikation in der Allgemeinpraxis anders gelagert als in der Klinik *(R. N. Braun)*. Zudem hat es der Kliniker mit bettlägerigen, meist schwerkranken Patienten zu tun, der Praktiker mit ambulanten, meist leichter kranken Patienten. Demgemäß weicht die Pharmakotherapie des Allgemeinpraktikers von der in der Klinik geübten bedeutend ab.

Als weiteres Problem wird die Zusammenarbeit mit der chemisch-pharmazeutischen Industrie angeschnitten und auch hier die Notwendigkeit einer grundlegenden Bearbeitung nachgewiesen. Einige Vorschläge zur Verbesserung dieser Beziehungen werden entwickelt.

In künftigen Arbeiten soll versucht werden, zu lehrbaren und empfehlenswerten Richtlinien für die Arzneimittellehre des Allgemeinpraktikers zu kommen.

Summary: Pharmacology and the General Practitioner. There are many problems in pharmacology which have not been considered from the standpoint of the general practitioner and demand systematic consideration. For the practitioner, parmacology is first of all pharmaco-therapy. The pharmaco-therapy in the text-books of pharmacology gives a one-sided view of clinical experience. In general practice diagnosis and therapy differ from those in the hospital (R. N. Braun). Furthermore the clinician deals mostly with bedridden severely ill patients while the practitioner deals mostly with less severely ill out-patients. Therefore pharmaco-therapy in general practice is remarkably different from that in the hospital.

A further problem is the co-operation with the chemical-pharmaceutical industry which also demands more consideration. A few suggestions for the improvement of this relationship are discussed. In future work an attempt should be made to outline teachable and recommendable principles for the pharmacology of the general practitioner.

Résumé: Pharmacologie et médecin praticien. Il suffit déjà de s'occuper très passagèrement de la thérapeutique médicamenteuse en se plaçant au point de vue du médecin praticien général pour se rendre compte qu'il s'agit là de problèmes longtemps négligés qui ont besoin de façon urgente d'une élaboration systématique. La pharmacologie est, pour le médecin praticien, au premier chef, de la pharmacothérapie. La pharmacothérapie des traités de pharmacologie est orientée unilatéralement suivant l'expérience clinique. Cependant, diagnostic et indication se situent autrement en clientèle générale qu'en clinique (*R. N. Braun*). En outre, le clinicien a affaire à des malades alités, la plupart du temps gravement atteints, le praticien à des malades ambulatoires, pour la plupart légèrement atteints. En conséquence, la pharmacothérapie du médecin praticien général se différencie nettement de celle qui se pratique en clinique.

L'auteur aborde comme autre problème la collaboration avec l'industrie chimio-pharmaceutique et démontre, là encore, la nécessité d'une élaboration fondamentale. Il développe plusieurs propositions visant l'amélioration de ces relations.

Dans de futurs travaux, l'auteur a l'intention d'essayer de parvenir à des directives sérieuses, susceptibles d'être comprises dans la pharmacologie du médecin praticien général.

Fälschlich rechnet man, so wenigstens urteilt der praktische Arzt, die **Pharmakologie** zu den theoretischen Fächern der Medizin. Zwar hat sie sich im vergangenen Jahrhundert aus der Physiologie entwickelt, und sie beinhaltet den Tierversuch, um — mit dem Worte *W. Straubs* — „mit dem Organismus das Pharmakon zu untersuchen“. Aber zur Pharmakologie gehört auch die Materia medica, und damit ist sie so alt wie die Medizin — und der Rezeptierkurs. Der praktische Arzt

*) Vortrag auf dem 2. Praktikerkongreß der Internationalen Gesellschaft für praktisch angewandte Medizin am 24. September 1960 in Salzburg.

widmet einen großen Teil seiner Zeit dem Schreiben von Rezepten.

Der praktische Arzt hat ein ganz besonderes Verhältnis zur Pharmakologie. Es geht ihm wie einem Mann, der ein Mädchen kennenlernt, das ihm eigentlich nicht viel sagt. Aber zum Schluß heiratet er es doch, weil er allmählich feststellen mußte, daß er ohne dieses Mädchen nicht leben kann.

Die Pharmakologie zählt im Staatsexamen als Nebenfach. Der Rezeptierkurs ist Bedingung für die Zulassung zum Examen. Der Besuch der Vorlesung und des Kurses ist recht unterschiedlich. Nur an wenigen Universitäten werden Vorlesungen über Pharmakotherapie gehalten. Der Student vermißt sie nicht, weil er seine künftige ärztliche Tätigkeit nicht mit dem Schreiben von Rezepten identifiziert. Später allerdings, in der Praxis, gerät er in ein enges, ja familiäres Verhältnis zur Pharmakologie.

Beispielsweise sieht er sich gezwungen, auch ohne Abklärung der Diagnose in klinischem Sinne ärztlich zu handeln, das heißt: eine Verordnung zu treffen. Nicht selten benutzt er die Therapie überhaupt dazu, sich den Weg zur Diagnose zu ebnen. Der alte *Rademacher* ging auf diesem Wege am weitesten. Er teilte die Krankheiten grundsätzlich ein nach den Heilmitteln, auf die sie reagieren, und kam so zu einem eigenen, die Therapie in den Mittelpunkt rückenden System der Medizin. Das ist gewiß ein Extrem und heute längst in Vergessenheit geraten. Die **Diagnose ex juvantibus** ist aber weiterhin eine legitime Möglichkeit des ärztlichen Vorgehens. Zum anderen hat *Rademacher* den Blick auf etwas gelenkt, das erst in unseren Tagen in seiner Bedeutung voll erkannt worden ist, nämlich auf den Umstand, daß die Diagnose des Praktikers nicht mit der des Klinikers zu identifizieren ist *(R. Koch, R. N. Braun)*. Da die Pharmakologie sich aber auf die klinische Medizin stützt, dem Praktiker jedoch die klinischen Diagnosen nicht immer möglich sind, ergibt sich hier ein tiefgreifender Unterschied.

Das Verhältnis des Praktikers zur Pharmakologie ist damit noch nicht vollständig umrissen. Es gehört dazu der tägliche Posteingang mit seinen Stößen von Prospekten, Flugblättern, Broschüren, Propagandatricks (Litfaßsäulen, zusammensetzbare Elefanten, Zipfelmützen, Pappeisenbahnen, Hämmer, Kneifzangen usw.) und Ärztemustern. Es gehört ferner dazu der Besuch des sog. wissenschaftlichen Mitarbeiters im Außendienst der **chemisch-pharmazeutischen Industrie,** der mit ihm ein gezieltes Informationsgespräch führen will. Der Posteingang ist beträchtlich, er beläuft sich im Jahr auf rund 30,0 bis 40,0 kg, und die Zahl der Ärztebesucher ist ebenfalls nicht klein. Umgerechnet kann man auf jeden Tag im Jahr einen Vertreterbesuch rechnen. Auch von dieser Seite wird die Zeit des Praktikers von der Pharmakologie, hier in Gestalt der pharmazeutischen Industrie, erheblich okkupiert.

Damit haben wir nun das Eigentümliche der Situation voll im Blick. Es zeigt sich, daß die Problemstellung die Einengung der Pharmakologie auf die Universitätsinstitute nicht verträgt. Pharmakologie ist für den praktischen Arzt in erster Linie Pharmakotherapie und zu einem überwiegenden Teil identisch mit der pharmazeutischen Industrie, deren interessantester „Verbraucher" er ist. Die Pharmakologie der Lehrbücher und Vorlesungen spielt nur sekundär in seine Welt hinein: soweit sie nämlich in der allmählich verblassenden Erinnerung seines Staatsexamenswissens noch lebendig ist und soweit sie ihm durch die wissenschaftliche Propaganda der Industrie neu vermittelt wird.

Seine Materia medica ließe noch immer die Wahl frei, selbst zu rezeptieren, wie der Hausarzt des vergangenen Jahrhunderts, oder sich der **Patentpräparate** der pharmazeutischen Industrie zu bedienen. In Wahrheit hat er die Wahl nicht mehr: 66% der befragten Bundesbürger, so ergab eine Emnidumfrage, erwarten vom Arzt ein fertiges Präparat, und nur ganze 11% würden ein besonders vom Apotheker angefertigtes Medikament vorziehen (4). Das individuell komponierte Rezept hat natürlich viele Vorteile, es übt auch gelegentlich einen beachtlichen psychotherapeutischen Effekt aus, denn der Patient könnte zu dem Schluß kommen: Unter den zahllosen Fertigpräparaten gab es keines, das auf ihn paßt. Nicht gar so selten tritt jedoch eine gegenteilige Wirkung ein: Der Patient hat das Gefühl, mit etwas ganz besonders „Billigem" abgefertigt worden zu sein. Das hängt mit der schlichteren Verpackung und damit zusammen, daß der Arzt, wenn er rezeptiert, sich gern der sog. Deutschen Rezeptformeln bedient. Diese sind nach wie vor von hohem Wert, und er kann mit ihnen viele Fertigpräparate aus dem Feld schlagen, wenn er will — sie berücksichtigen aber auch sehr stark „die Erfordernisse wirtschaftlicher Verordnungsweise" *(H. Neuffer)*, und dafür ist die Mehrzahl der Patienten heute sehr empfindlich.

Andererseits ist die Auswahl der konfektionierten Medikamente so groß, daß man mit ihnen gleichsam „rezeptieren", also individuell abstimmen kann. Nach einer Mitteilung des Arzneibüros der Arbeitsgemeinschaft deutscher Apotheker befinden sich derzeit 28 000 Spezialitäten im Handel in insgesamt etwa 80 000 verschiedenen Darreichungsformen. In der laufenden Verordnung der Ärzte stehen aber sicherlich nicht mehr als 6000 bis 8000 Präparate. Diese Zahl ist noch immer gewaltig. Tatsächlich hat die Produktion der im Bundesverband der pharmazeutischen Industrie zusammengeschlossenen, also keineswegs aller pharmazeutischen Firmen im Laufe der letzten Jahre jedes Jahr um 10% zugenommen und sich von 1957: 1,725 Milliarden DM über 1958: 1,850 Milliarden DM zu 1959: 2,030 Milliarden DM gesteigert. In den USA wird mit einer Produktion im Werte von etwa 3,0 Milliarden Dollars gerechnet, und zwar auf der Basis des Herstellerpreises.

Unter den 28 000 Präparaten, die sich auf dem Markt befinden, kann der Praktiker also wählen, das heißt: Er muß pharmakologische Überlegungen anstellen, sie an seiner ärztlichen Erfahrung prüfen, beides gegeneinander abwägen und dann entscheiden, welches Präparat er in dem bestimmten Fall, mit dem er es gerade zu tun hat, anwenden kann.

Ist er, nach Universität und Klinik, darauf vorbereitet?

Kein Zweifel, daß er es nicht ist. Zunächst sein Universitätswissen: Gut zwei Drittel eines modernen Lehrbuches der Pharmakologie ist Medikamenten gewidmet, die erst während oder nach dem zweiten Weltkrieg entwickelt und eingeführt wurden. Dann sein neueres pharmakologisches Wissen (einmal unterstellt, daß er es sich an Hand eines Lehrbuches erwerben will): Die Schwierigkeit, die sich sofort bietet, wird deutlich, wenn man etwa eine Beziehung herstellen will zwischen den Lehrbuchausführungen zum arteriellen Hochdruck und den über 600 antihypertonischen Spezialitäten der sog. Roten Liste des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie (die übrigens lediglich die Präparate der in ihm zusammengeschlossenen Firmen aufführt, nicht aber eine Wertung bedeutet).

Der praktische Arzt betreibt eine Pharmakologie, die es in den Lehrbüchern der Pharmakologie nicht gibt. Die Lehrbücher — um mit der Hauptschwierigkeit zu beginnen — arbeiten mit der klinischen Diagnose und der klinischen Indikation. Sie sind auch von dem Schatten eines Zweifels daran frei, daß diese in der Allgemeinpraxis keine Geltung haben könnten. In der Masse der Fälle können zwar Überdeckungen da sein,

dennoch darf man die in der Klinik gestellte Diagnose nicht mit der Klassifizierung, die der Praktiker tätigt, identifizieren. Innerhalb eines begrenzten Rahmens mag eingeräumt sein, daß der Praktiker eine „klinische Diagnose" stellt. De facto hat er aber auch dann eine unerlaubte Begriffserweiterung getätigt, nämlich nach seiner „Intuition" klassifiziert und damit eine ganze Menge von „Bildern" auf das Muster klinischer Diagnosen gespannt, also Fehldiagnosen gestellt, die niemand korrigiert und die niemand korrigieren kann (abortive Fälle). Die Diagnose des Praktikers ist die Klassifizierung seiner Beratungsursachen, wie es *R. N. Braun* nachgewiesen hat. Entsprechend dieser anderswertigen — nicht minderwertigen — Diagnose ergibt sich ihm auch eine von der Klinik verschiedene Indikation. Damit wiederum kann die klinische Therapie, wie sie sowohl in den Lehrbüchern als auch in den Fachzeitschriften und Fortbildungsorganen vermittelt wird, für die praktische Therapie nicht viel bedeuten. Fachpresse und Fortbildungseinrichtungen bearbeiten ausschließlich, was bisher gesehen wurde, und der Unterschied zwischen klinischer und praktischer Diagnose, Indikation und demgemäß auch Therapie ist ihnen noch fremd. Der größte Teil der Probleme der „Behandlung" in der Praxis wird erst dann für Fachliteratur und Fortbildung reif, wenn aus der Praxis heraus auf diesem Gebiet ebenso Wissen geschaffen wurde, wie es auf dem Gebiet der Diagnostik durch *R. N. Braun* begonnen worden ist.

Hinzu kommt, daß die Lehrbücher eine fatale Neigung haben, die **Pharmakotherapie** auszuklammern. Sie verweisen sie gern in einen Anhang oder in eine gesonderte, spätere Darstellung, die die eben geschilderten Besonderheiten nicht kennt und deshalb auch da, wo sie sich an den Praktiker wendet, ihn nicht erreicht. Es ist in diesem Zusammenhang recht aufschlußreich, daß es keine Geschichte der Therapie gibt — das letzte Unternehmen, die therapeutischen Bemühungen historisch zu fassen, stammt aus dem Jahre 1877 (10). Die Pharmakotherapie ist, so wenigstens erscheint es dem Praktiker, der Sinn und der Zweck der Pharmakologie. Sie darf deshalb nicht stiefmütterlich behandelt und von einer vorgeblich „eigentlichen Pharmakologie" separiert werden. Noch immer gilt, was *J. Schneller* vor über 100 Jahren *J. Dietl*, dem Verfechter eines therapeutischen Nihilismus, entgegengehalten hat:

„Wahrlich, hohe Zeit ist es, nachdem durch die pathologische Anatomie, durch Percussion und Auscultation, durch die sich immer mehr entwickelnde Chemie so viel für die Diagnostik geschehen, daß wir uns mit dem bloßen Erkennen der Krankheit nicht begnügen, sie nicht für das Höchste halten, was der Arzt zu leisten hat — mit einem Wort, daß wir die edelste Aufgabe der Wissenschaft, das Heilen nämlich, auch für würdig erachten der gründlichen Forschung" (10).

Die Pharmakologie teilt sich heute, wie jedem Arzt vertraut ist, in zwei ganz verschiedene Pflegestätten, in eine Pharmakologie der Hochschulinstitute und in eine Pharmakologie der Industrielaboratorien. Man könnte leicht meinen, daß die Hochschule der reinen Forschung, die Industrie der praktischen Anwendung gewidmet ist. So einfach liegen die Dinge indes nicht. Ein in der Industrie tätiger Pharmakologe, *M. Erlenbach*, hat sich dazu wie folgt geäußert:

„Waren noch die Erfindung des Antipyrin, des Novocain und des Salvarsan Leistungen unabhängiger Gelehrter, so sind die großen praktischen Erfolge der neueren Zeit, wie die Malariamittel, die Sulfonamide, die Analgetica, die neueren Antibiotica und die oral wirksamen Antidiabetica Ergebnisse umfangreicher und langwieriger industrieller Vorarbeiten. Arzneimittel, die in der Praxis der Heilkunde Eingang fanden, stammen in der neueren Zeit fast ausschließlich aus den Laboratorien der Industrie" (5).

Die Industrie wird, im Gegensatz zu den Universitätsinstituten, von rein kaufmännischen Gesichtspunkten geleitet. Das kann im Zeitalter der Industriezivilisation nicht a priori als negativ gelten. Wo freie Marktwirtschaft herrscht, müssen die einzelnen Unternehmen bemüht sein, genügend umzusetzen und zu verdienen. Nach einer gern bemühten fable convenue hilft ihnen niemand, wenn sie sich nicht selbst helfen. Voraussetzung dafür ist ihre unablässig den Gegebenheiten der Marktlage angepaßte Konkurrenzfähigkeit. Um konkurrenzfähig zu bleiben, muß die pharmazeutische Industrie Forschung betreiben. So steckt sie jährlich rund 5 bis 7% des Umsatzes in die Forschung und setzt für diese Arbeit etwa 40% der von ihr beschäftigten Akademiker ein (5). Diese Forschung ist weitgehend zweckgebunden, worin man kaum etwas Negatives sehen kann, wie die Entwicklung der Steroidhormonderivate beweist — doch laufen dabei immer wieder Probleme der Grundlagenforschung unter, so daß diese durchaus nicht unberücksichtigt bleibt. Bei einer Produktionszahl von 2,3 Milliarden DM bzw. 3,0 Milliarden Dollars leuchtet ein, daß dieser Forschung ganz andere Mittel zur Verfügung stehen als den Universitätsinstituten.

Kehren wir zurück zum praktischen Arzt, der bei Absolvierung des Staatsexamens nach der gegenwärtigen Studienordnung von diesen Dingen ebenso wenig weiß wie von seiner künftigen Berufswirklichkeit. Er geht durch mehrere Kliniken, und in ihnen eignet er sich einen Heilmittelschatz an, der wesentlich von den Erfahrungen seiner Chefs und den Etats der Krankenhausapotheken bestimmt ist. Läßt er sich dann nieder, stellt er sehr bald fest, daß er mit dieser klinischen Materia medica nichts anfangen kann. Er entdeckt etwas, wovon er zuvor nie etwas gehört hat: den Unterschied zwischen der praktischen und der klinischen Pharmakotherapie.

Bezogen auf die produzierende Industrie kommt dieser Unterschied auch darin zum Ausdruck, daß es möglich ist, die verschiedenen Firmen danach einzuteilen, ob sie mehr für die Kliniken oder mehr für die Praktiker herstellen. Die großen Firmen haben zwar beide Absatzgebiete im Auge, bei den mittleren und kleinen ist der Unterschied jedoch meist sehr deutlich.

Dieser Unterschied war vor hundert und mehr Jahren ein Gegensatz. Damals polemisierte *Virchow* gegen *Skoda*, dieser habe in der Wiener Klinik die Zahl der angewandten Medikamente bis auf die Aqua laurocerasi reduziert. Von dem Prager Kliniker *Hamernik* hat sein Schüler *Soldin* behauptet, ihm sei noch Oleum ricini zu different gewesen und so habe er sich ganz auf kaltes Wasser und Fleischbrühe beschänkt (10). Ein derartiger therapeutischer Nihilismus ist in der Klinik heute nicht mehr anzutreffen. Aus dem Gegensatz — denn der Praktiker brauchte eh und je Medikamente — ist ein Unterschied geworden.

Der Unterschied ist — abgesehen von der anderen Diagnose und Indikationsstellung — auch darin begründet, daß die Klinik es primär mit bettlägerigen und unter fortlaufender, genauer Beobachtung befindlichen Patienten zu tun hat, der Praktiker hingegen vorwiegend mit ambulanten Patienten, die großenteils noch ihrer Arbeit nachgehen und dabei nicht durch medikamentöse side-effects, wie Müdigkeit oder Schwindel, beeinträchtigt werden dürfen. Schließlich kann der Praktiker seine Patienten nicht ständig kontrollieren, er ist darauf angewiesen, daß sie zu ihm kommen oder ihn rufen lassen, wenn sie oder ihre Angehörigen meinen, daß das notwendig ist. Der Unterschied kann deshalb nicht klein sein. Er ist zudem nicht leicht herauszuarbeiten, weil es sich oft gar nicht um verschiedene

Arzneimittel handelt, sondern um die gleichen, jedoch mit anderer Anwendung.

Ohne auf konkrete Einzelbeispiele einzugehen, sollen doch einige Hauptpunkte genannt sein, die **die spezielle Pharmakotherapie des praktischen Arztes** charakterisieren:

1. Der Praktiker wird meist von zu stark wirkenden Arzneimitteln absehen, weil ihm die Zeit für ruhige Vorbeobachtung und sorgsame Kontrolle nach der Medikation fehlt. Stark wirkende Analgetika bei unerträglichen Schmerzzuständen u. ä. sind dabei natürlich ausgenommen.

2. Er benötigt vorzüglich Medikamente, die er sofort einsetzen kann, ohne damit ein besonderes Risiko einzugehen. Das heißt, seine Medikamente müssen leicht steuerbar sein und dürfen hinsichtlich Kumulation und Ausscheidung keine Probleme stellen.

3. Er ist viel empfindlicher für Nebenwirkungen seiner Medikamente als die Klinik. Laufende Laborkontrollen kann er sich nicht leisten.

4. Er muß berücksichtigen, daß kompliziertere Einnahmevorschriften oft nicht befolgt werden. Im Interesse der konsequenten Durchführung der von ihm angeordneten Behandlung bevorzugt er Medikamente, die eine „einfache" Medikation gestatten.

5. In viel stärkerem Maße als die Klinik ist er gezwungen, auf „tabus", auf die psychologische — und psychotherapeutische — Seite der Behandlung Rücksicht zu nehmen.

6. Er wird die Preissituation der Medikamente beachten, um seinen Regelbetrag nach Möglichkeit nicht zu gefährden. Dadurch schließt er sich ab von wirksamen, doch durch Patente oder neue, schwierige Herstellungsverfahren im Preis noch überteuerten Präparate. Die Klinik beachtet — durch den Leiter ihrer Apotheke — ebenfalls die Preissituation, muß sich aus verschiedenen Gründen von derartigen Medikamenten jedoch nicht ausschließen.

In dem durch diese Punkte grob umrissenen Areal erarbeitet sich der Praktiker seine eigene Pharmakologie — nicht nur seine eigene Pharmakotherapie. Er betreibt teilweise eine reguläre experimentelle Pharmakologie, allerdings nicht am Tier, sondern am Menschen. Das liegt daran, daß die meisten der neuen Präparate der Industrie bis dahin nur in Kliniken getestet worden sind, an bettlägerigen und ständig beobachteten, nicht an ambulanten Patienten, also unter ganz anderen, gar nicht zu vergleichenden Bedingungen. Fehlt der produzierenden Industrie schon eine „klinische Pharmakologie", so fehlt ihr ebensosehr eine „praktische Pharmakologie". Der Praktiker experimentiert auch, wenn er die optimale Spezialität und deren optimale Dosierung für einen einzelnen Kranken finden will. Er registriert dabei nicht selten Unverträglichkeiten und Überempfindlichkeiten, von denen weder etwas in den Lehrbüchern noch in den ihm zugesandten Materialien der Industrie verlautet ist. Er besitzt schließlich eine spezielle, der Klinik weitgehend unbekannte Technik der Verordnung: die Art und Weise, dem Patienten eine Medikation so begreiflich zu machen, daß er sie versteht und richtig durchführt. Derart erarbeitet er sich Grundsätze nicht nur in bezug auf seine besondere Pharmakotherapie, sondern auf Pharmakologie überhaupt, die es wert wären, einmal systematisch erfaßt zu werden — die aber vorläufig mit ihm begraben werden. Zu dem gesamten Komplex schrieb kürzlich ein Ordinarius für Pharmakologie, *W. Grab:*

„‚Arzneimittelbehandlung' stellt ein Sonderfach der Medizin dar, das bisher im Lehrplan noch keinen Platz hat ... Für die kommende Studienordnung für Ärzte soll im letzten klinischen Semester eine besondere Vorlesung über Arzneitherapie stattfinden, von Pharmakologen und Klinikern gemeinsam betreut" (7).

Das ist ein löblicher Vorsatz. Man sollte aber vielleicht doch fragen, ob nicht ein zusätzlicher Nutzen von der Beiziehung eines interessierten und — worauf es ja primär ankommt — didaktisch begabten Praktikers zu erwarten wäre. Dem Kliniker sind ebenso wie dem Pharmakologen die speziellen Verhältnisse und Erfordernisse der ärztlichen Allgemeinpraxis fremd. Er muß, wenn er auf die Allgemeinpraxis bezug nehmen will, über Dinge sprechen, die er nicht kennt oder die er, was noch schlimmer ist, aus gelegentlichen Vertretungen falsch kennt. Wie groß de facto die Kluft zwischen der Pharmakologie der Lehrbücher und der Pharmakologie des praktischen Arztes ist, kann man an der außerordentlichen Unsicherheit der Lehrbücher hinsichtlich der Handelsnamen der Medikamente erkennen. Sie nennen meist nur die älteren Namen, die in der Außenpraxis weniger vorkommen. Die Notwendigkeit, die wichtigsten Handelsnamen mit ihrer Zusammensetzung, ihren wesentlichen Bestandteilen einzuprägen, ist gar nicht erkannt — weil sie in der Klinik nicht vorhanden ist. Der Assistenzarzt in der Klinik hat ja nicht danach zu verordnen, was an Spezialitäten zur Verfügung steht, sondern er verordnet, was in dem betreffenden Hause „eingeführt", das heißt, vom Chefarzt bzw. vom Oberapotheker zugelassen ist. Ihm ist nur eine bestimmte, nach ihm unbekannten Grundsätzen gefilterte Auswahl der Präparate vertraut, und erst wenn er die schützenden Mauern der Klinik verläßt, bricht die Woge der ungeheuren pharmazeutischen Produktion über ihn herein.

Nach diesen Ausführungen zur Universitätspharmakologie zur Industriepharmakologie: Das Verhältnis, das der Praktiker zu ihr hat, wird davon bestimmt, daß er die von ihr produzierten Spezialitäten verordnet. Damit er sie verordnet, muß er über sie unterrichtet sein, und so wird dieses Verhältnis Praktiker und Industrie weitgehend von der industriellen Propaganda beherrscht. Die **Propaganda der chemisch-pharmazeutischen Industrie** hat verschiedene Gesichter:

1. Die direkte Propaganda durch Annoncen in Zeitschriften, durch Zusendung von Prospekten und Aufklärungsmaterial aller Art, durch Besuch eines gezielt informierenden Ärztebesuchers und schließlich durch die Aussendung von Ärztemustern,

2. die indirekte Propaganda durch Vermittlung von Sonderdrucken, Untersuchungsergebnissen und Erfahrungen aus wissenschaftlichen Instituten und aus Kliniken über ein Präparat der betreffenden Firma.

Die direkte Propaganda ist kaum einheitlich zu beurteilen, weil sie mit den verschiedenen Firmen außerordentlich differiert. Es gibt Firmen, die den Arzt schlicht als gebildeten Laien*) betrachten und derart ansprechen. Andere wieder sind sehr bemüht, ein wirklich wissenschaftliches Gespräch zwischen Industrie und Arzt auch im Zuge ihrer Propaganda aufrechtzuerhalten. Tatsache ist, daß die Propaganda in vielen Fällen beim Arzt nicht „ankommt". Ist sie zu populär, stößt sie ihn ab. Ist sie zu sehr pharmakologisch, will sagen: tierexperimentell fundiert, verwirrt sie ihn oft mehr als daß sie ihn belehrt, denn die Werte und Gesichtspunkte der Tierexperimente sind dem Nichtfachmann meist erst nach eingehender Beschäftigung mit dem besonderen Problem verständlich.

Über die direkte Propaganda soll an dieser Stelle nicht viel gesagt werden. Es gehört nun einmal zur Geschichte der Therapie, daß neue Präparate auftauchen, die von allen Instanzen hoch gelobt werden, die alle faszinieren, die dann aber plötzlich sang- und klanglos verschwinden und sofort vergessen sind, als hätte es sie nie gegeben. Hier wären Probleme zu diskutieren, die unmittelbar in das Gebiet der Psychologie der Massen und des menschlichen Illusionismus führen würden.

---

*) oder gar ungebildeten Deppen durch läppische Bilder und kindische Texte ihrer Anzeigen und Prospekte ansprechen. (Schriftl.)

Der bereits erwähnte therapeutische Nihilismus, vor 150 Jahren aus bestimmten wissenschaftssoziologischen Gründen in den Kliniken heimisch, wird heute gelegentlich — gemildert, denn ein Praktiker kann niemals Nihilist sein — in den Allgemeinpraxen angetroffen. Das drückt sich darin aus, daß der betreffende Arzt die Propaganda der chemisch-pharmazeutischen Industrie nur noch als „Propaganda" wertet und die Industrie nicht mehr als eine heute legitime Trägerin des wissenschaftlichen Fortschritts betrachtet. Das mag verständlich erscheinen und wird durch eine falsche Propagandatätigkeit der Industrie außerdem noch gefördert. Leider begibt sich ein solcher Arzt der Möglichkeit, seinen Arzneimittelschatz zu korrigieren, aufzufrischen und auszuweiten, weil er infolge seines Indifferentismus von Neuerungen zu lange keine Notiz nimmt. Ganz kann er sich ihnen allerdings niemals verschließen, weil am Ende ihm die Patienten selbst diese Mittel durch direkte Forderung ins Haus tragen.

Gibt es Wege, das Verhältnis Praktiker und Industrie, das sicherlich verbesserungsbedürftig ist, zu verbessern? Wenn in folgendem einige Punkte diskutiert werden, so unter ausdrücklicher Beschränkung auf das Realisierbare. Was den Praktiker betrifft, so kann er sich ohne weiteres „ändern": Niemand hindert ihn, auf diesem solange vernächlässigten Gebiet der wissenschaftlichen Medizin Wissen zu schaffen. Das nämlich wäre sein Beitrag. Die Industrie aber steht unter den Gesetzen der freien Marktwirtschaft, sie ist damit weitgehend gebunden.

Fragen wir uns, was überhaupt die beste Informationsquelle für den Praktiker ist. Zweifellos ist das das Gespräch mit einem gut unterrichteten, nicht nur über seine eigene Firma orientierten **Ärztebesucher.** Prospekte und Sonderdrucke gestatten keine Rückfragen, auf die es in der Praxis für die Einführung eines neuen Medikamentes meist ankommen dürfte. Es sollte deshalb verlangt werden, daß nur Ärzte — oder besonders ausgebildete Apotheker — von der chemisch-pharmazeutischen Industrie beschäftigt werden.

Nach einer Umfrage bei 9000 Ärzten haben sich 89,4% für **Ärztemuster** als das beste und geeignetste Werbemittel ausgesprochen! Die Ärztemuster sind ein Problem: Sie belasten die Industrie sehr stark, die dafür erhebliche Beträge abbuchen muß. Die Apotheker endlich betrachten diese Gepflogenheit, die einen Teil der Patienten bereits in der ärztlichen Sprechstunde mit Arzneimitteln versorgt, mit offenkundigem Mißfallen. Aus Apothekerkreisen ist in letzter Zeit mehrfach energisch gefordert worden, die Verteilung der Muster künftig nur noch über die Apotheken zu vollziehen (1, 11). Das würde einen ganz beträchtlichen Aufwand an Verwaltungsarbeit bedeuten, und allgemein wird ein solches Projekt wohl für nicht gut durchführbar gehalten werden. Wäre es aber möglich, tatsächlich den Weg über die Apotheker zu nehmen, sollte man mit aller Schärfe dagegen protestieren. Es ginge dann eine weitere Verbindung zwischen Arzt und Industrie verloren in einer Zeit, in welcher es gerade darauf ankommt, die Verbindung enger zu gestalten. Gefordert werden müßte freilich, daß — abgesehen von Neueinführungen — Ärztemuster nur auf Anforderung an den Arzt geschickt werden.

Mit zwei weiteren Forderungen überschreiten wir wohl schon die Grenze dessen, was der Industrie zugemutet werden kann. Da sind einmal die **Packungsprospekte.** Sie sind durchweg für den Patienten, also den Laien, abgefaßt. Der Text ist meist sehr werbend, und es werden eher zu viele als zu wenig Indikationen genannt. *Kleinsorge* berichtet folgendes Beispiel:

„Die Diagnose Angina pectoris, als Indikation auf einem Beipackzettel eines Präparates aufgeführt, das wegen funktioneller Herzdurchblutungsstörungen verordnet wurde, führte zu einer reaktiven depressiven Verstimmung bei einem 40jährigen Patienten, der dieses Stichwort im Lexikon nachschlug und daraufhin seinen baldigen Tod vor Augen sah" (9).

Jeder könnte aus seiner Praxis ähnliche Fälle berichten. Glücklicherweise kommt es dadurch offenbar nur selten zu dramatischen Reaktionen. Leichtere Schäden, durch derart mit ernsthaften Indikationen gespickte Packungsprospekte, sind sicherlich alltäglich. Dem Praktiker kommen sie deshalb selten zum Bewußtsein, weil die Patienten über diese Dinge kaum sprechen. Manche mögen indes den Arzt wechseln — um die fälschlich angenommene gefürchtete Diagnose durch einen anderen Doktor überprüfen zu lassen. Die pharmazeutische Industrie sollte also zumindest bei den Beilagezetteln für oral einzunehmende Medikamente außerordentlich zurückhaltend sein.

Ein letzter Wunsch bezieht sich auf die häufige **Groß- und Luxuspropaganda.** Sie steht meist in gar keinem Verhältnis zu dem, was informativ übermittelt werden soll. Es wäre nützlicher, diese Gelder für gute wissenschaftliche Zusammenfassungen, Übersichtsreferate, Monographien auszugeben: Die großen pharmazeutischen Firmen haben ja eine umfassende Dokumentation zur Verfügung, die auf diese Weise zusätzlich der Allgemeinheit der Ärzte zugänglich gemacht werden könnte und vereinzelt auch schon wird. Die Industrie könnte auch eine bescheidenere Propaganda wählen und auf dieser vermerken, welcher Betrag etwa einer Witwen- und Pensionskasse der Ärzteschaft zur Verfügung gestellt würde. Der jeweilige Betrag würde wahrscheinlich werbewirksamer sein als pompös ausgestattete Superprospekte und -broschüren, die meist sperrig sind und aus diesem Grunde wohl ausnahmslos ungelesen in den Papierkorb wandern.

Damit ist das Thema, wenn auch höchst kursorisch, erschöpft. Es sollte deutlich gemacht werden, daß Praktiker und Pharmakologie zusammengehören, weit mehr als dies im allgemeinen angenommen wird, und daß dieses enge Band auch die pharmazeutische Industrie umfaßt. Es wäre wünschenswert, wenn aus der Praxis heraus einmal die Pharmakologie und die spezielle Pharmakotherapie der Allgemeinpraxis bearbeitet würden. Ein einzelner kann sich dieser Aufgabe, angesichts der Weite des Gebietes, nicht unterziehen. Sie ist eine Aufforderung an alle, denen es ernst mit der Praxis ist. Im vergangenen Jahrhundert haben sich bereits einmal die Praktiker, vor allem in Wien und in Berlin, systematisch mit der Therapie, sogar mit eigenen Arzneimittelversuchen, beschäftigt (8). Unser Thema ist denn auch durchaus nicht abwegig, und die so zu beginnende Arbeit würde von großem Nutzen sein für alle, entsprechend jenem luziden Satz aus der Heidelberger Antrittsvorlesung *Heubners* von 1930:

„Es ist notwendig, viel von Pharmakologie zu verstehen, um möglichst wenig Arzneimittel zu brauchen."

Schrifttum: 1. Aust, H.: Ärztemuster gut und richtig verteilt. Deutsch. Apotheker-Zeitung, 100 (1960), S. 657. — 2. Braun, R. N.: Die gezielte Diagnostik in der Praxis (1957). — 3. Bundesverband der pharmazeut. Industrie (Bundesrepublik Deutschland), Mitglieder-Rundschreiben Nr. 7/59. Zitiert mit Genehmigung des Verbandes. — 4. EMNID-Umfrage: Gesundheitsprobleme in Prozenten, hrsg. v. d. Fa. Woelm, Eschwege (1959). — 5. Erlenbach, M.: Industrielle pharmazeutische Forschung im Dienste der Medizin, in: Medizin und Chemie, Bd. 6 (1958). — 6. Febena-Umfrage, Oktober 1953. Zit. nach Febena-Almanach (1955). — 7. Grab, W.: Stellung der Arzneibehandlung im Heilplan. Therapie der Gegenwart, 99 (1960), S. 146. — 8. Heischkel-Artelt, E.: Arzneimittelversuche in ärztlichen Vereinen um die Mitte des 19. Jahrhunderts. Hippokrates, 26 (1955), S. 536. — 9. Kleinsorge, H.: Verordnungsweise und Behandlungstechnik in der Sprechstunde. Medizin. Klinik, 55 (1960), S. 779. — 10. Petersen, J.: Hauptmomente in der geschichtlichen Entwicklung der medicinischen Therapie (1877). — 11. Woldt, E.: Ärztemuster gut und richtig verteilt. Deutsch. Apotheker-Zeitung, 99 (1959), S. 1311.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Paul Lüth, Offenbach/Main, Kaiserstr. 8/10.

DK 615.1 : 614.23

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Ströder*)

Die Leukämien

Versuch einer zusammenfassenden Darstellung aus der Sicht der Klinik akuter Leukämien des Kindes

von ERHARD AMBS

1. Fortsetzung

c) **Die Leukämien als Hämoblastosen.** Die zitierte Definition *Heilmeyers* als irreversible Wucherung „leukozytärer" Zellen innerhalb und außerhalb der normalen Blutbildungsstätten mit und ohne Ausschwemmung in das zirkulierende Blut dürfte nach diesem Versuch einer Einteilung der leukämischen Erkrankungen für alle ihre Formen, Manifestationen und Verlaufsphasen gültig sein. War diese Einteilung schon schwierig und nicht immer befriedigend durchführbar, so kompliziert sich die Situation dadurch noch wesentlich, daß Übergänge zwischen den einzelnen Erscheinungsbildern durchaus möglich sind.

Dazu sollen einige Beispiele gegeben werden: chronische Leukämien können in einem „akuten Schub" enden. Am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie kann es zur tumorförmigen Lokalisation des Prozesses in Form der Chlorome kommen (*Althoff*, 1954). Eine vereinzelte, aber im Blutausstrich faßbare Ausschwemmung von Tumorzellen kann bei Prozessen im RES vorkommen (*Keiser*, 1960). Darüber hinaus können Tumoren des RES in leukämische Formen auslaufen (*Osterwalder*, 1950; *Rosenberg et al.*, 1958; *Lynx et al.*, 1954). Außerdem können sie mit anderen Leukämien gemeinsam auftreten (*Rössle*, 1939), verschiedene Arten von Leukämien können vergesellschaftet sein (*Sučić*, 1937). Umgekehrt ist zum Beispiel im Verlauf von chronisch myeloischen Leukämien das Auftreten von Retikulosarkomen beobachtet worden (*Wildhack*, 1957).

Es erscheint deshalb begründet, alle die unter die obengenannte Definition fallenden Prozesse, soweit sie vom blutbildenden Organ ihren Ursprung nehmen, als einheitliche Gruppe aufzufassen. *Heilmeyer* prägte für sie den Begriff der **Hämoblastosen.** Es ist des öfteren versucht, für sie ein Schema aufzustellen. Alle diese Versuche müssen leider durch mangelndes Wissen in einigen Punkten unvollkommen bleiben, sind für unsere Vorstellungen jedoch außerordentlich wertvoll.

Hier sei die Einteilung *Heilmeyers* (1951) angeführt (Tab. 2): Der vertikale Übergang in den einzelnen Kolonnen ist nach dem Beschriebenen leicht verständlich, bei Übergängen von aleukämischen in leukämische Verlaufsformen nicht selten, bei Prozessen des RES oft möglich. Schwieriger zu deuten sind die horizontalen Kombinationen, für deren Entstehung *Heilmeyer* entweder eine Reizung des pluripotenten, mesenchymalen Grundgewebes oder ein gleichzeitiges Ansprechen verschiedener Zellstränge diskutiert. Als dritte Möglichkeit sollte man aber ebenso an das Vorliegen verschiedener auslösender Ursachen denken.

d) **Die Hämoblastosen als Systemhyperplasie oder Neoplasie.** Unter dem Einfluß *Naegelis* hat jahrelang die Vorstellung der Systemhyperplasie dominiert. Heute vertreten *Rotter* u. *Büngeler* (1955) unter modernen Gesichtspunkten führend diese Auffassung, so daß als Zusammenfassung auf ihren Lehrbuchartikel hingewiesen werden kann. In den letzten Jahren haben jedoch die Anhänger der „Tumor"-Theorie mit gewichtigen Gründen mehr und mehr zugenommen. Bedauerlicherweise ist so wenig über die Frühstadien der menschlichen Leukämien bekannt, daß bis jetzt der Entstehungs- und Ausbreitungsmechanismus nicht zur Klärung dieser Fragestellungen herangezogen werden kann. Den Niederschlag der letzteren Deutung in der Nomenklatur zeigt der Begriff der „Hämoblastose".

Ihr klinisches Bild und der irreversible Verlauf ist der Klinik der Malignome durchaus nicht unähnlich. Die Möglichkeit der Übergänge von tumoralen bzw. lokalisierten zu generalisierten Manifestationen und umgekehrt wurde erwähnt. Die einzelne leuk-

Tabelle 2 Übersicht über die Hämoblastosen (aus *Heilmeyer* und *Begemann*, 1951)

	Mutterzelle	Erythroblast	Myeloblast undifferenziert	Myeloblast differenziert	Lymphoblast	Retikulumzelle	Retikuläre Plasmazelle
Arten der Neubildung	systemartig aleukämisch	Erythroblastose	aleukämische Myeloblastose	aleukämische Myelose	aleukämische Lymphadenose	aleukämische Retikulose	aleukämische Plasmazellenleukämie (diffuses Myelom)
	systemartig leukämisch	erythrämische Erythroblastose (voll ausdifferenziert: Polycythaemia vera)	leukämische Myeloblastose	leukämische Myelose	leukämische Lymphadenose	leukämische Retikulose (Monozytenleukämie) Typ *Schilling*	Plasmazellenleukämie
	Lokaltumor	erythroblastisches Sarkom (?)	myeloblastisches Sarkom, Chlorom		Lympho(zyto)-sarkom	Retikulosarkom	solitäres Myelom, Plasmozytom
	generalisierter Tumor	?	Myelosarkomatose		Lympho(zyto)-sarkomatose	Retikulosarkomatose	multiple Myelome, multiple Plasmozytome

ämische Zelle bietet mehr oder weniger deutlich Zeichen einer neoplastischen Zelle. In ihrer Stellung zum Gesamtorganismus ist ihre Situation analog der Tumorzelle, für die *Lettré* (1958) als einfachste Definition folgende Beschreibung gibt: „Sie ist eine wachstumsfähige Umwandlungsform einer normalen Körperzelle, die gegen Regulationsfaktoren des Organismus resistent geworden ist." Auch die Probleme des Zellstoffwechsels (*Huth*, 1954) und der Ätiologie (*Shimkin*, 1958) sind letzten Endes in Tumor- und Leukämieforschung nicht prinzipiell unterschiedlich.

Die Hämoblastosen bieten auf Grund der Verschiedenartigkeit der hämopoetischen Systeme eine Vielzahl von Erkrankungsformen. Freilich muß das Bild einer Neoplasie, die sich ausschließlich im Zellverband weiterentwickelt und zu einer mehr oder weniger scharf begrenzten Tumorbildung führt, ein anderes sein als das allgemeine der Hämoblastosen. Andererseits aber kennt man ja auch bei den Tumoren je nach Art und Herkunft, nach der Lokalisation einen dementsprechenden Verlauf („Benignität-Malignität"), ein unterschiedliches Wachstum in Intensität als Expansion oder Infiltration und einer unterschiedlichen Neigung zur Metastasierung, die unter Umständen sehr elektiv sein kann. Will man das Verhalten der Hämoblastosen damit vergleichen, so muß man zuvor die Eigenarten der Funktion des blutbildenden Organs berücksichtigen, wie sie eingangs z. B. für dessen Parenchym und für das RES kurz dargestellt wurden. Für ersteres sei an die Verhältnisse der Zellproliferation, ihrer Reifung und Differenzierung und schließlich die Abgabe an das zirkulierende Blut erinnert. Durch diese Eigenarten wäre es theoretisch nicht unmöglich, sich die Besonderheiten eines neoplastischen Geschehens der Hämatopoese vorzustellen.

Auf dieser Linie hat *Gingold* (1957) letztlich noch einmal versucht, die verschiedenen Krankheitsbilder zu verstehen. Nach dem Versuch eines Einteilungsschemas führt er aus, daß alle sog. „leukämischen" Erkrankungen der verschiedenen Blutelemente von verschiedenen Stammzellen ausgehende, neoplastische Wucherungen sind. Das Befallenwerden von mehr aktiven, ausdifferenzierten, reifungsfähigen Stammzellen führe meist zur Bildung von „Benignomen"; die Wucherung von unreifen, undifferenzierten, differenzierungs- und reifungsfähigen Stammzellen zu „Malignomen". Im ersteren Fall erwartet der Autor das Entstehen „normaler" Tumorzellen, die mit den Reifungsstufen der Zellstränge vergleichbar sind, im zweiten Fall undifferenzierte und entdifferenzierte Zellen. Alle diese Überlegungen sollen hier indessen nicht als Theorie, sondern als Möglichkeit des Verstehens leukämischer Prozesse angeführt werden.

Von pathologisch-anatomischer Seite liegen umfangreiche Untersuchungen von *Apitz* (1940) vor, der sich noch einmal deutlich für die Tumornatur der Hämoblastosen ausgesprochen hat: Darnach sind Leukämien ausgebreitete, vorwiegend infiltrierende Wucherungen einer Blutzellart mit Bevorzugung bestimmter Organe. Sie entstehen ohne nachweisbare Ursache, breiten sich durch Absiedlung aus, sind zur Tumorbildung befähigt und enden stets tödlich. So werden die Leukämien als generalisierte Hämoblastome, die Tumoren des blutbildenden Gewebes als aleukämisch umschriebene Hämoblastome aufgefaßt. Der Autor zieht einen scharfen Trennungsstrich zwischen reaktiver Hyperplasie und echten Hämoblastosen. Innerhalb dieser Gruppe wären die Leukämien nichts anderes als der Übertritt von Tumorzellen ins Blut.

Ein interessantes Problem ist in diesem Zusammenhang das Auftreten anderer Neoplasien bei Leukämie-Patienten. Nach Literaturstudien von *Lawrence* und *Donald* (1959) kann man bei chronischer Myelose und Lymphadenose und auch bei der Polycythaemia vera (*Schwartz et al.*, 1950) häufiger damit zu rechnen. Die Autoren stellten mit Recht fest, daß dabei die Rolle der Bestrahlungstherapie berücksichtigt werden muß. Sieht man die Literatur durch, so haben fast alle diese Patienten eine therapeutische Röntgenbestrahlung durchgemacht.

Man sollte auch die Rolle der Röntgenstrahlen bei Übergängen der tumorösen Hämoblastosen des RES im weiteren Sinne in die leukämische Endphase diskutieren. Wir können dazu eine weitere Beobachtung mitteilen, die mit großer Wahrscheinlichkeit zu dieser Gruppe gehört:

Kr. Gesch. 221/1957: 8j. Junge, der wegen eines Wohnungswechsels zu uns zur Kontrolluntersuchung kam. Er war wegen eines Mediastinaltumors (Abb. 3a)*) mit dyspnoischen Erscheinungen in der Univ.-Kinderklinik München behandelt worden und hatte dort eine Röntgenbestrahlung bekommen müssen, worauf sich der Tumor schnell zurückbildete. Abb. 3b zeigt unseren Kontrollbefund drei Monate darnach. Das Kind war klinisch unauffällig, zeigte hämatologisch keine Besonderheiten, die Blutsenkung war normal. Drei Monate später wurde im linken Oberbauch ein kindskopfgroßer Tumor getastet; Blutstatus normal,

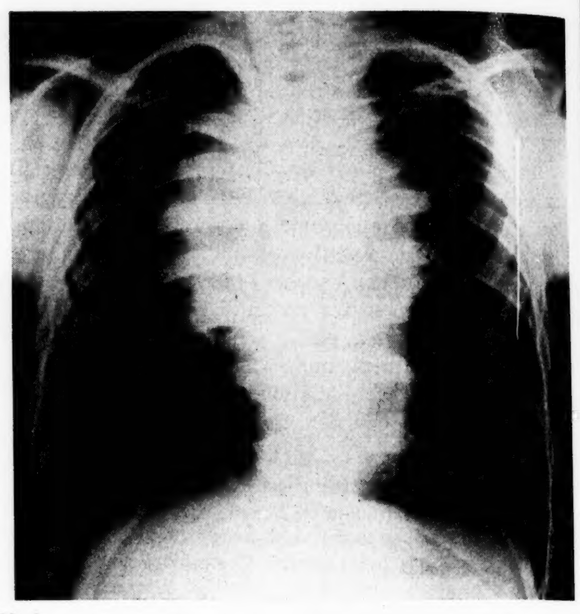


Abb. 3a

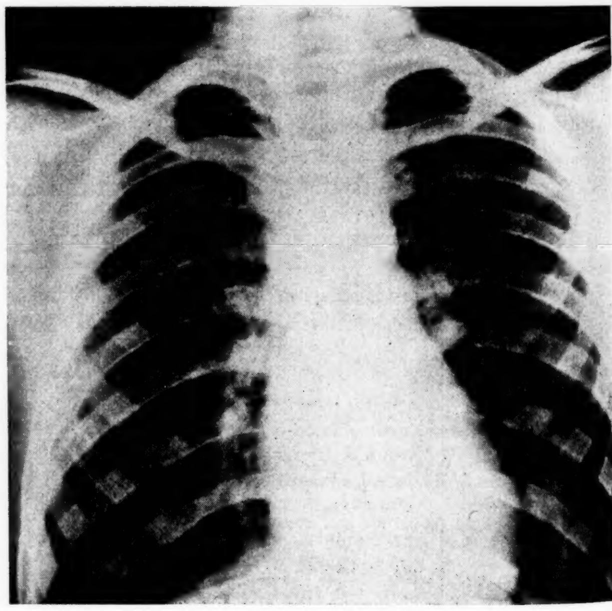


Abb. 3b

*) Mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. med. *Wiskott*, Direktor der Univ.-Kinderklinik München.

Vermehrung der α_2-Fraktion des Serumproteins. Schließlich mußte der Tumor nach vergeblicher Decortinbehandlung wiederum bestrahlt werden, worauf er sich prompt zurückbildete. Nach einem Monat wiederum Tumormassen im Bauchraum, besonders im kleinen Becken, die zu Miktionsbeschwerden führten. Diesmal Versuch einer Behandlung mit Stickstoff-Lost, unter der sich jedoch der Tumor vergrößerte. Deshalb wieder Röntgenbestrahlung; prompte Rückbildung. Schließlich trat nach 6 Wochen wiederum ein Mediastinaltumor auf (Abb. 3c), der wegen einsetzender Dyspnoe bestrahlt werden mußte. Während der ganzen Zeit fand sich ein normales Blutbild, eher eine leichte Leukopenie, eine leichte Anämie, keine pathologischen Zellen, auch nicht im Markpunktat, keine tastbar vergrößerten Lymphknoten. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich von Monat zu Monat. Vier Wochen nach der letzten Behandlung kam das Kind mit einer schweren Anämie, flächenhaften Hautblutungen, aber ohne tastbar vergrößerten Lymphknoten zur Aufnahme. 45 000 Leukozyten/cmm. Es handelte sich um extrem undifferenzierte, atypische Zellen. Das Knochenmark bot das Bild einer einförmigen, undifferenzierten Leukämie. Leber und Milz nicht sicher zu tasten. Auffällig war, daß immer eosinophile Granulozyten im Blutausstrich zu finden waren, anfänglich sogar deutlich vermehrt. Die BSG war mit 32/59 und darunter relativ niedrig.



Abb. 3c

Auch im Tierversuch kennt man das Auftreten von Tumoren bei Leukämien, die durch Viren induziert werden können.

Bereits 1933 beschrieben *Rothe-Meyer* und *Engelbreth-Holm* einen Virus-Stamm, der beim Huhn sowohl erythroblastische als auch sarkomatöse Veränderungen (Fibrosarkome), teils isoliert, teils kombiniert, auslösen kann. Sie waren der Meinung, daß beide Prozesse von ein und demselben Agens hervorgerufen werden können, welches imstande sei, die undifferenzierte Mesenchymzelle anzugreifen. *Gross* (1953) stellte zur Diskussion, ob es sich um zwei verschiedene Agentien oder um eine Änderung des Virus handele. Er konnte mit leukämischen, zellfreien Extrakten bei AK-Leukämien der Maus Tumoren der Speicheldrüse hervorrufen. *Thorell* (1958) konnte unter besonderen Umständen mit zellfreiem Virus-Extrakt der myeloischen Leukämie des Huhnes Nierentumoren vom Typ eines Adenosarkomes beobachten. Der Tumorextrakt konnte bei erneuter Inokulation in dafür suszeptiblen Kücken wiederum einen hohen Prozentsatz von Leukämien liefern oder unter gewissen Bedingungen wiederum Nierentumoren auslösen.

e) **Frühe Stadien und Entwicklungsmechanismus der Leukämie.** Leider ist über diese wichtigen Fragen bei den Leukämien des Menschen außerordentlich wenig bekannt. Für gewöhnlich kommt ein Patient erst dann in ärztliche Beobachtung, wenn deutlichere Krankheitszeichen bestehen, die leukämische Erkrankung damit schon weiter fortgeschritten und meist schon leukämische Zellen im Blut aufgetreten sind. So sind in der Literatur Angaben über frühere Stadien recht selten.

Eine Möglichkeit der Beobachtung besteht, wenn Patienten wegen anderer Gründe in ärztlicher Kontrolle stehen. Selbst aber, wenn der Verdacht der leukämischen Erkrankung erhoben werden kann, können die Untersuchungen nicht so umfassend und kontinuierlich sein, um die Entwicklung der Erkrankung zu studieren. So berichten *Wintrobe* und *Hasenbush* (1939) über Patienten, die unter Kontrolle zufällig an einer Leukämie erkrankten. *Weitz* (1938) veröffentlichte die Routineuntersuchung einer Röntgenassistentin. *Moloney* und *Lange* (1954) haben bei der Überwachung von Überlebenden des Atombombenangriffes auf Hiroshima den frühen Phasen der auftretenden Leukämien besondere Beachtung gewidmet.

Eine zweite Möglichkeit bietet sich bei Behandlung von ungeklärten hämatologischen Erkrankungen, bei denen im weiteren Verlauf eine Leukämie auftrat. Es wird so über Aplasien des myeloischen Systems berichtet, die später in akute Leukämien übergingen. Ähnliche Fälle sind nach Panhämozytopenien beschrieben. *Dustin* (1944) berichtete über ein Kind, das zwei Krisen einer orthochromen Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie durchmachte; die dritte Krise in Form einer schweren Leukopenie ging dann in eine akute Leukämie über. Als Vorläufer von Leukämien werden ferner beschrieben: passagere Anämien, aplastische Anämien (*Heilmeyer*, 1948), therapieresistente „perniziöse" Anämien (*Heilmeyer*, 1950). Zusammenfassend über diese Erscheinungen vor Ausbruch einer Leukämie berichteten *Block* (1953) und *Goldschmidt* (1955), letzterer für das Kindesalter.

Die Interpretation dieser Erscheinungen geht weit auseinander. Man kann hier *Dreyfus* u. *Bessis* (1954) zusammenfassend zitieren, die folgende Möglichkeiten am Beispiel einer myeloischen Aplasie diskutieren: 1. Das zuerst aufgetretene Krankheitsbild ist eine autonome Erkrankung und stellt lediglich den Boden für die Entwicklung der Leukämie dar. 2. Es ist die Manifestation (oder die Initialphase) einer akuten Leukämie, die bereits existiert. *Heilmeyer* (1948) spricht bei Fällen von aplastischer Anämie von einer Verdrängung des normalen Knochenmarkes (wenn auch nicht rein mechanisch, so doch biologisch) durch einen bereits bestehenden leukämischen Prozeß, auch bei völligem Fehlen extramedullärer Bildung von Leukämiezellen. Er denkt an eine primär unizentrische Entstehung der Leukämie mit einer allmählichen Ausbreitung auf dem Wege der Metastasierung. Experimentelle Virus-Leukämien bei Tieren zeigen dazu interessante Aspekte:

So kann man Virus-Leukämien durch Übertragung einer einzigen Leukämiezelle zur Auslösung bringen (*Furth* u. *Kahn*, 1937). *Bryan* (1959) war es möglich, das Verhältnis zwischen aktiver Virusmenge und Infektionserfolg statistisch zu berechnen. Die Arbeitsgruppe *Thorells* konnte die Entwicklung in frühen Stadien der Erythroleukämie des Huhnes untersuchen. Die anatomischen Besonderheiten des Knochenmarkes sind bei diesem Tier außerordentlich günstig, indem die Erythro- und Myelopoese topographisch voneinander getrennt sind. Die Entwicklung der roten Reihe findet isoliert in sinusartigen Zellkomplexen statt, in deren marginalen Zonen sich die unreifsten, in deren Zentren sich die kernhaltigen, reifen Erythrozyten befinden. *Ponten* u. *Thorell* (1957) konnten zeigen, daß nach der Inokulierung von virushal-

tigem Material die ersten Zellen mit leukämischem Charakter in den Randzonen einiger weniger Sinusoide auftreten. Diese befallenen Sinus findet man dann wenige Tage später in toto mit Leukämiezellen angefüllt. Dann breitet sich der Prozeß von diesen zunächst nur einzeln befallenen schnell über die gesamten Sinus des Knochenmarkes aus. Das Geschehen ist dann aber noch immer ausschließlich auf das Knochenmark beschränkt. Erst dann finden sich leukämische Infiltrationen in Leber und Milz usw., erst daraufhin treten auch im zirkulierenden Blut Leukämiezellen auf. Man kann also von einem Prozeß sprechen, der von vereinzelten Foci seinen Ausgang nimmt, sich dann ausbreitet und nicht von vorneherein eine generalisierte Erkrankung darstellt. *Ambs* und *Thorell* (1959) konnten durch morphologische und zytochemische Untersuchungen an einzelnen Zellen zu dem Schluß kommen, daß zu verschiedenen Phasen der Frühentwicklung gehäuft verschiedene Zelltypen auftreten. Morphologisch und zytochemisch bestehen Merkmale, die auf eine Reifungsreihe leukämischer Zellen hinweisen, die von einer sehr unreifen, wenig differenzierten Zelle ihren Ausgang nimmt und die Fähigkeit weiterer Zellteilung und Ausreifung besitzt. Diese pathologische, neoplastische Entwicklungsreihe ist in dieser Hinsicht mit der normalen erythropoetischen Entwicklungsreihe vergleichbar. Mit dem Myeloblastose-Virus konnten beim Huhn entsprechende Veränderungen im interstitiellen, myeloischen Gewebe des Kochenmarks demonstriert werden (*Cowles, Saikkonen, Thorell*, 1959).

(2. Forts. folgt)

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. Ambs, Univ.-Kinderklinik u. Kinder-Poliklinik, Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2.

DK 616.155.392 - 053.2

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus dem Biolog. Institut der Universität, Athen (Vorstand: Prof. Dr. med. et phil. *G. Pantazis*)

Die Übervölkerung der Erde als biologisches Problem*)

von GEORG PANTAZIS

Zusammenfassung: Die Bevölkerung der Erde nimmt sehr rasch an Zahl zu. Die Ursache dafür liegt in der starken Herabsetzung der Sterblichkeit (vor allem der Säuglinge und der Kinder), welche die Fortschritte der Medizin herbeigeführt haben. Diese Wirkung der Medizin sowie die Maßnahmen sozialer Fürsorge schaffen für die kommenden Generationen eugenische Probleme. Die vorgeschlagenen und teilweise durchgeführten biologischen Maßnahmen (in der Form der Geburtenkontrolle) können nur dann eine Auswirkung auf das Bevölkerungsproblem haben, wenn sie richtig von allen Völkern und in gleichem Maße getrieben werden, was leider heutzutage nicht der Fall ist. Die Gefahr davon ist eine Störung des bestehenden Völkergleichgewichts.

Summary: Biological Problems of the Overpopulation of the Earth. The population of the earth is increasing very rapidly in size. The reason for this is the great reduction in mortality especially of infants and children, due to the progress of medicine. This effect of medicine as well as social welfare measures create eugenic problems for future generations. The biological measures such as birth control which have been suggested and partly carried out, can only have an effect on the population problem if they are performed correctly and to the same extent in all nations, which unfortunately is not the case to-day. The danger of this is a disturbance of the existing balance of nations.

Résumé: La surpopulation de la terre, problème biologique. La population de la terre s'accroît numériquement très rapidement. La cause en est l'abaissement considérable de la mortalité (surtout des nourrissons et des enfants), conséquence des progrès de la médecine. Cette action de la médecine, de même que les mesures de prévoyance sociale, créent pour les futures générations des problèmes d'eugénie. Les mesures biologiques proposées et partiellement mises en pratique (sous forme du contrôle des naissances) ne pourront exercer leur effet sur le problème de la population qu'à partir du jour où tous les peuples les pratiqueront, et au même degré, ce qui n'est malheureusement pas encore le cas. Le danger qui menace est une perturbation de l'équilibre ethnique actuel.

Unter den Problemen, welche heute die Menschheit beschäftigen und ihr eine berechtigte Furcht einflößen, zeichnen sich besonders zwei Weltprobleme aus, die nur durch internationale Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Politikern eine befriedigende Lösung finden können: Das erste dieser Probleme bezieht sich auf die Gefahr der Vernichtung des menschlichen Geschlechtes durch Einsatz der Atomkernenergie im Falle eines Krieges. — Das zweite, mit dem ich mich hier befassen werde, weist auf die Gefahr einer künftigen **„Asphyxie der Einwohner unseres Planeten"** wegen der rasch zunehmenden Zahl der menschlichen Bevölkerung hin.

Es ist statistisch festgestellt, daß das menschliche Geschlecht mit einem ungeheuer raschen Tempo an Zahl zunimmt: Während zur Zeit Christi die Bevölkerung der Erde kaum 30 Millionen betrug, erreichte sie jetzt 2,7 Milliarden Menschen. — Man schätzt, daß mit dem jetzigen Zuwachs-

*) Nach einer Vorlesung, gehalten anläßlich der „Griechischen Univ.-Woche" an der Universität München, Juli 1960.

rhythmus (132 000 Geburten täglich), nach 25 Jahren die Bevölkerungszahl der Erde 4 Milliarden, im Jahre 2000 6 Milliarden, im Jahre 2100 30 Milliarden und im Jahre 2200 200 Milliarden erreichen wird.

Der englische Anthropologe *Charles Darwin* sagte vor kurzem, daß wenn man dieser unhaltbaren Tendenz des Menschen zur Fortpflanzung keine Schranke setzt, dann wird nach 1100 Jahren das Verhältnis zwischen Bevölkerung und Erdoberfläche derartig sein, daß auf jeden Menschen 1 Quadratmeter Erde treffen wird; nach 5000 Jahren wird die Masse der Menschheit die Masse der Erde übertreffen und nach 11000 Jahren wird sie größer werden als die Masse des mit dem Riesenfernrohr der Sternwarte von Palomar sichtbaren Universums!

Was ist nun die Ursache dieses raschen Zuwachses der menschlichen Bevölkerung und warum wird etwas Derartiges bei den übrigen pflanzlichen und tierischen Lebewesen der Erde nicht beobachtet? Es ist den Biologen bekannt, daß die Schwankungen in der Zahl der „Bevölkerungen" der Natur von hauptsächlich zwei Faktoren kontrolliert werden: einerseits von der Fruchtbarkeit der betreffenden Spezies oder Rasse und andererseits von der Sterblichkeit der zu ihnen gehörenden Individuen. Änderung der Fruchtbarkeit der Arten oder der Rassen ist gar keine seltene Erscheinung in der Natur; sie ist meistens genetisch bedingt. — Andererseits hängt die Sterblichkeit der Individuen einer Art oder Rasse von der Wirkung der natürlichen Selektion ab, welche das Überleben nur derjenigen Individuen zuläßt, die geeignet sind, den Kampf ums Dasein erfolgreich zu führen und sich der jeweiligen Umgebung am besten anpassen. Auf diese Weise werden von den unzähligen Nachkommen der verschiedenen pflanzlichen und tierischen Organismen nur wenige die Wirkung der natürlichen Auslese überstehen, erreichen das reife Alter und können sich fortpflanzen, während die größte Zahl von ihnen das Jugendalter kaum überlebt. Dadurch bleiben die „Bevölkerungen" in der Natur mehr oder weniger konstant, und es besteht keine Gefahr einer dauernden Übervölkerung.

Von dieser Regel macht keine Lebenfsorm eine Ausnahme, auch nicht die Spezies Homo sapiens, solange diese unter primitiven Verhältnissen lebt: in der Tat wirkt noch heute die natürliche Selektion auf die noch nahe dem Urzustand lebenden Menschen genauso unerbittlich wie auf die anderen Lebensformen; sie tötet die größte Mehrzahl der Jungen und läßt nur wenige zur Reife und Fortpflanzung kommen. Bei unzivilisierten Eingeborenen von Afrika erreicht nur eins unter fünf Kindern das reife Alter. (Ähnliches gilt auch für viele Bezirke Asiens, wo neben einer schrankenlosen Fortpflanzung eine sehr hohe Kindersterblichkeit zu finden ist.) Der Lebensstandard dieser Menschen liegt unglaublich tief; jedoch besteht bei ihnen kein eugenisches Problem, denn die natürliche Auslese bewirkt, daß nur die gesunden und fähigen Individuen am Leben erhalten bleiben.

Der Kulturstand der verschiedenen Völker der Erde ist aber nicht gleich; die Zivilisation hat bei vielen anderen Völkern Faktoren geschaffen, welche die Wirkung der natürlichen Selektion erheblich vermindern.

Gehen wir in Kürze auf einige dieser Faktoren ein: Wie bekannt, hat die Medizin im vergangenen Jahrhundert große Fortschritte gemacht, die in unserem Zeitalter durch weitere wichtige Entdeckungen bereichert wurden, mit dem Ergebnis, daß die Lebenserwartung der Menschen allmählich größer wird. Viele Infektionskrankheiten z. B., welche in der Vergangenheit Millionen von Menschen dahingerafft haben, werden heute mit Hilfe der Antibiotika erfolgreich bekämpft. Andererseits hat die Hygiene durch Schutzimpfungen, durch Isolierung der Kranken und durch andere sanitäre Maßnahmen die Infektionsgefahr von schweren Krankheiten erheblich herabgesetzt. Endlich gestatten heute die Fortschritte der Chirurgie das Überleben und die Fortpflanzung von Individuen, welche Träger von schweren Körperanomalien sind; solche Anomalien würden in einer natürlichen Umgebung zu einer Ausrottung ihrer Träger durch natürliche Auslese führen.

Alle diese Fortschritte der Medizin boten und bieten der Menschheit unzählige Vorteile. Die Sterblichkeit der Säuglinge und der Kinder wurde stark herabgesetzt und das Durchschnittsalter des Menschen erheblich gesteigert. — Sicherlich sind diese Gaben der Medizin noch nicht allen Menschen im gleichen Maße erschlossen. Das wird sofort klar, wenn wir eines der Kriterien in Betracht ziehen, welche direkt von den Fortschritten der Medizin beeinflußt wird, nämlich das Durchschnittsalter der Menschen in den verschiedenen Ländern: Der Mittelwert übersteigt in den skandinavischen Ländern das 70. Lebensjahr, während er in den Mittelmeerländern um das 65. für die Männer und um das 69. Lebensjahr für die Frauen liegt. In Indien erreicht das Durchschnittsalter der Menschen kaum das 35. Lebensjahr. Statistische Beobachtungen zeigen immerhin, daß die Fortschritte der medizinischen und sanitären Zivilisation sich allmählich auch auf die Entwicklungsländer auswirken, mit dem Ergebnis, daß auch dort die Sterblichkeit herabgesetzt und das Durchschnittsalter der Menschen erhöht wird. (Zum Vergleich erwähne ich hier, daß im Jahre 1925 das Durchschnittsalter der Menschen in Indien noch um das 25. Lebensjahr lag; das heißt, es war so niedrig, wie man es für Hellas und das antike Rom errechnet hat.)

Als erstes Ergebnis des zivilisatorischen Fortschritts ist also eine Verminderung der Wirkung der natürlichen Auslese beim Menschen zu beobachten, was wieder zu einer Herabsetzung der Sterblichkeit der Individuen führt; wir können sagen, daß diese Herabsetzung der Sterblichkeit proportional dem Lebensstandard eines Landes ist. So setzt die Weltstatistik den Sterblichkeitskoeffizienten für das Jahr 1958 auf 10‰ für Europa an und auf 20‰ für Entwicklungsländer.

Es ist klar, daß als Resultat der Sterblichkeitsherabsetzung, welche einen großen Teil der Weltbevölkerung betrifft, sich eine allmähliche Zunahme derselben ergibt (vorausgesetzt, daß die Fruchtbarkeit der Menschen unverändert bleibt). Diese Zunahme beträgt für Europa 8‰, für die ganze Welt 16‰ jährlich. Bei gleichbleibendem Zuwachsrhythmus würde sich die Bevölkerung der Erde innerhalb von 43 Jahren verdoppeln. Vergleichszahlen der internationalen Statistik ergeben für den Zeitraum 1930—1956 eine Zunahme der Bevölkerung der Erde von 36%; im selben Zeitraum wuchs die Bevölkerung Europas um 16%, die von Afrika um 41% und die von Asien um 42% an. Diese Zahlen können den falschen Eindruck erwecken, daß die Fruchtbarkeit der Europäer sich vermindert hat, während die Fruchtbarkeit der Nicht-Europäer zunahm. Wenn man in Betracht zieht, daß die Sterblichkeit in Europa aber viel niedriger ist, dann wird dieser Eindruck noch stärker. — In Wirklichkeit sind die Geburten bei den meisten Gliedern des europoiden Völkerkreises nicht wegen einer Herabsetzung der Fruchtbarkeit weniger zahlreich, sondern wegen einer gewollten Einschränkung der Geburten durch Verhinderung der Empfängnis, durch Abtreibung oder durch Abstinenz.

Ein sehr klares Bild der Geburtenzahl in den verschiedenen Ländern gibt uns die Weltstatistik; so beträgt die Geburtenfrequenz in West-Europa 15‰, in der Sowjetunion 26‰, in Polen 29‰ und in Formosa 45‰. — Daß die verminderte Geburtenzahl

der meisten Weißen nicht von einer herabgesetzten Fruchtbarkeit herrührt, sondern durch gewollte Geburteneinschränkung bedingt ist, geht daraus hervor, daß in Ländern, in welchen am Anfang unseres Jahrhunderts eine starke Verminderung der Geburten beobachtet wurde, die vom Staate dekretierten finanziellen Fürsorgen für die kinderreichen Familien, eine starke Geburtenzunahme herbeiführten. Sehr charakteristisch ist in dieser Hinsicht das Beispiel Frankreichs; in den Vereinigten Staaten von Amerika führte sogar das System der sehr reichlichen Unterstützung der kinderreichen Mütter zu einer systematischen Ausnützung dieser Prämierung seitens vieler unverheirateter Frauen, die sich bemühten, ein uneheliches Kind nach dem anderen zu bekommen, um den finanziellen Nutzen dafür vom Staate zu erhalten.

Die Geburteneinschränkung ist auch eine Begleiterscheinung der finanziellen und sozialen Verhältnisse, die die vordringende Zivilisation mit sich bringt. Es wurde statistisch festgestellt, daß die Geburteneinschränkung vor allem von den gebildeten und wohlhabenden Klassen der Gesellschaft getrieben wird, während die wirtschaftlich schwachen Kreise alle Kinder, die Gott ihnen schenkt, als Notwendigkeit fatalistisch annehmen.

Die andauernde wohltätige Wirkung der Medizin auf die menschliche Bevölkerung wird aber auch übrigens sehr teuer bezahlt, weil sie zu einer allmählichen Zunahme der Zahl derjenigen Individuen führt, die ohne die Hilfe der Medizin nicht leben könnten. Es ist klar, daß durch diese Wirkung am Ende sich eine Bevölkerung herausentwickeln kann, in der jedes Mitglied Träger von einer oder mehreren erheblichen Anomalien ist, welche ohne den ständigen Beistand der Medizin zum Tode führen würden. Mit anderen Worten erhöht ständig die Medizin durch ihre Wirkung die Last, die sie in der Zukunft auf ihrer Schulter zu tragen hat.

In gleicher Weise wie die Wirkung der Medizin, schaffen die von den modernen Staatswesen dekretierten Maßnahmen sozialer Fürsorge eugenische Probleme. So würden in primitiven Gesellschaften die geistig oder körperlich minderwertigen Individuen, die nicht für sich selbst sorgen können, einfach durch Hunger oder Elend absterben; heute werden in den zivilisierten Ländern große Geldsummen aus dem Staatsetat oder der Privatökonomie für die Pflege solcher Individuen verwendet. Obwohl es zutrifft, daß ein großer Teil dieser unglücklichen Personen durch Unfall oder sonstige nicht-kongenitale Umstände erkrankte, sind dennoch viele von ihnen Träger von Erbanomalien, welche sie unfähig zur Arbeit machen. Das bestehende System sozialer Fürsorge erlaubt solchen Individuen nicht nur das Überleben, sondern hilft ihnen auch zur Fortpflanzung. Damit wächst aber die Zahl der erblich arbeitsunfähigen Individuen und die menschliche Gesellschaft muß für sie ihre schützenden Maßnahmen ständig erweitern.

Wenden wir uns nun zur volkswirtschaftlichen Seite des Problems der raschen Weltbevölkerungszunahme: Bereits im Jahre 1798 hat der englische Pastor und Volkswirt *Malthus* in seinem Buch "Essay on the Principle of Population" die Ansicht geäußert, daß die Menschen sich schneller vermehrten als es ihr Nahrungsspielraum erlaubte. Solange die Kinderzeugung unbeschränkt bliebe, werde das Mißverhältnis zwischen Einwohnerzahl und Nahrungsspielraum zu Elend, zu Hunger, zu Kriegen, zu Krankheiten und zu Armut führen. Die Menschheit könne aus diesem Elend nur herauskommen, wenn sie sich entschließe, auf den unbeschränkten Geschlechtsverkehr zu verzichten und sich eine Art „moral restraint" in der Form der Spätehe, der Abstinenz in der Ehe und der Ehelosigkeit eines Teiles der Menschen aufzuerlegen. — Diese Ansichten von *Malthus* fanden großen Anklang im 19. Jahrhundert, vor allem in Westeuropa, wo sich um das Ende des Jahrhunderts eine starke „Neu-Malthusianische Bewegung" bildete: Der Unterschied zwischen der neuen Lehre und den ursprünglichen Ideen von *Malthus* bestand darin, daß in ihr das Prinzip der Einschränkung des Geschlechtsverkehrs und der Abstinenz verblaßte und an seiner Stelle die künstliche Verhütung der Empfängnis trat, die *Malthus* selbst verurteilte, weil er sie als unmoralisch betrachtete. — *Malthus* war nicht der einzige, der die Begrenztheit des Lebensraums als wesentliche Ursache menschlicher Not erkannte; der Wert seiner Arbeit liegt aber darin, daß er seine Lehre durch ein sehr reichliches statistisches Material unterstützte. Seither haben sich viele Volkswirte mit diesem Problem befaßt und in Anbetracht der zukünftigen Gefahr einer Übervölkerung der Erde pessimistische oder optimistische Ansichten für die Zukunft der Menschheit geäußert.

Die Beurteilung des Ernährungszustandes der Weltbevölkerung ist hier heute von Wichtigkeit: Aus statistischen Zahlen ergibt sich, daß ungefähr drei Viertel der Menschheit, also ca. 1,85 Milliarden Menschen, unterernährt sind (d. h. sie nehmen weniger als 1500 Kalorien zu sich, im Vergleich zu den ca. 2600 Kalorien der normalen Ernährung). Aber gerade diese drei Viertel der Menschheit sind es, die den höheren Vermehrungskoeffizienten aufweisen. Und so haben wir hier einen circulus vitiosus: je mehr ein Volk hungert, desto mehr vermehrt es sich; und je mehr sich ein Volk vermehrt, desto mehr hungert es. Die Länder, die es gerade am meisten nötig haben ihren Lebensstandard zu verbessern, machen durch ihre maßlose Fortpflanzung jeden Versuch in dieser Richtung zunichte. Denn die guten Resultate jedweden Programms volkswirtschaftlicher Aufrichtung werden in diesen Ländern durch die schrankenlose Vermehrung der Bevölkerung überholt und neutralisiert. Ministerpräsident *Pandit Nehru* sagte vor zwei Jahren in Neu Delhi in einer Ansprache anläßlich der internationalen Konferenz über Geburtenregelung, daß wenn keine bedeutende Geburteneinschränkung in Indien erzielt wird, die guten Resultate des fünfjährigen Aufbauplanes zunichte gemacht werden.

Die mehr pessimistischen Volkswirte glauben die Gefahr der Übervölkerung liege sehr nah, und da sie die volkswirtschaftlichen Maßnahmen als unzulänglich für die Bekämpfung der Weltnot halten, wenden sie sich an die Biologen und verlangen von ihnen drastische Maßnahmen zur Geburteneinschränkung. Für einen anderen Teil der Volkswirte hat die malthusianische Lehre keine universelle Geltung. Es ist wahr, sagen diese Kreise, daß es Bezirke der Erde gibt für die die malthusianischen Ideen gelten und in welchen es notwendig ist kombinierte Maßnahmen volkswirtschaftlichen Aufbaues und Geburteneinschränkung zu treffen; das gilt z. B. für Indien. Für andere Länder aber mit hohem Lebensstandard und langsamer Vermehrung, wie z. B. für Kanada und Australien, haben die malthusianischen Lehren keine Geltung (und es ist nicht notwendig, wenigstens gegenwärtig, die Geburtenkontrolle einzuführen). — Andere, zum Optimismus neigende Volkswirte glauben, daß durch die neueren wissenschaftlichen Entdeckungen und durch Ausführung von technischen Großunternehmungen, wie z. B. der Austrocknung von Meeren oder der Kultivierung von Wüsten, unsere Erde bis 12 Milliarden Menschen ernähren kann. Freilich verschiebt diese Ansicht die Lösung des Übervölkerungsproblems in die Zukunft; denn wenn keine passenden Maßnahmen getroffen werden, dann wird beim heutigen Zuwachsrhythmus der Menschheit die Zahl der 12 Milliarden bereits in ungefähr 60 Jahren überschritten.

Es ergibt sich also, daß die partielle oder totale Lösung des Problems der Übervölkerung der Erde nicht allein durch fünf- oder zehnjährige Pläne wirtschaftlichen Aufbaues erzielt werden kann, es müssen vielmehr gleichzeitig biologische Maßnahmen getroffen werden. — Was sind aber diese biologischen Maßnahmen und welche ist ihre Reichweite? In diesem Punkt sind die Meinungen der Biologen nicht übereinstimmend. Sehen wir uns zuerst die führende Partei an: Unter dem Einfluß Neu-Malthusianischer Ideen prägte sich zuerst in angelsächsischen Kreisen die Idee der Geburtenkontrolle oder, wie man sie neuerdings nennt, der

„family planning" aus. Nach dieser Idee hat jedes Individuum das Recht, die Größe seiner Familie, seinen finanziellen Möglichkeiten gemäß, durch Ausübung der Geburtenkontrolle zu bestimmen. Diese Kontrolle darf nicht durch Abtreibung (diese wird absolut verworfen) ausgeführt werden, sondern durch den Gebrauch prophylaktischer Mittel zur Verhütung der Empfängnis seitens Mann und Frau und durch Vermeidung des Geschlechtsverkehrs während der fruchtbaren Tage der Frau. — Verständlich ist, daß der Erfolg einer derartigen Geburtenkontrolle von der Aufklärung des breiten Publikums über die fruchtbaren Tage des menstruellen Zyklus der Frau einerseits und von der Zulänglichkeit der prophylaktischen Mittel für die schwächeren Schichten der Gesellschaft andererseits abhängt. Zu diesem Zweck gründeten sich mehrere internationale Organisationen, die in Weltkongressen die geeignetsten Methoden zur Erzielung einer erfolgreichen Geburtenkontrolle diskutierten. Beratungsstellen wurden geschaffen, Spezialisten reisen um die Welt und machen Propaganda für die Notwendigkeit der Geburtenkontrolle, vor allem in den Entwicklungsländern.

Es ist klar, daß diese Bewegung einen sofortigen Anklang bei den reicheren und gebildeten Schichten der verschiedenen Völker fand. Anders war es mit den ärmeren Klassen, denen gerade diese Maßnahmen helfen wollten: Einmal muß die vorgeschlagene Abstinenz während der fruchtbaren Tage der Frau mehrere Tage dauern, weil der Tag, an dem das Ei den Eierstock verläßt, nicht bei allen Frauen denselben Termin im menstruellen Zyklus einnimmt; das macht aber die Methode problematisch für Leute, bei denen der Geschlechtsakt oft das einzige Vergnügen ist. Andererseits sind die empfängnisverhütenden Mittel nicht immer dem wenig Begüterten zugänglich; denn das wenige Geld, über das er verfügt, wird für andere rationellere Ausgaben verwendet. Die einzige Lösung in dieser Richtung wäre eine kostenlose Verteilung der prophylaktischen Mittel an die armen Familien, eine Maßnahme, die bisher von keinem Staate angewandt wurde. — Abgesehen aber von diesen Schwierigkeiten stößt die Idee der Geburtenkontrolle auf andere, meist religiöse Hindernisse bei verschiedenen Völkern der Erde. Wir Mediziner wissen noch überdies, daß beim Gebrauch solcher prophylaktischen Mittel keine absolute Garantie besteht, bezüglich einer nach erfolgtem Koitus sicheren Empfängnisverhütung.

Nun fragt es sich, was für eine Auswirkung alle diese Methoden der Geburtenkontrolle, mögen sie eines Tages Allgemeingut aller Menschen werden, auf das Bevölkerungsproblem haben werden. Wenn diese Maßnahmen richtig von allen Völkern und im gleichen Maße getrieben werden, dann kann man wirklich nur Gutes davon erwarten, weil dadurch die zügellose Vermehrung der Bevölkerung der Erde angehalten wird; wenn nun gleichzeitig andere Maßnahmen wirtschaftlichen Aufbaues und kultureller Entwicklung getroffen würden, dann könnte die Menschheit auf eine glücklichere Zukunft hoffen. Leider ist aber die Verwirklichung dieses Traumes sehr schwer, wenn nicht unmöglich; denn der Lebensstandard ist und wird bei den Völkern der Erde noch sehr lange äußerst verschieden sein. So werden die hochzivilisierten Menschen die bereits von ihnen ausgeübte Geburtenkontrolle noch erweitern, während hungernde Völker in Entwicklungsländern ihre schrankenlose Vermehrung fortsetzen werden, wodurch das bestehende Völkergleichgewicht gestört wird. Es muß deshalb Bestreben der führenden Nationen sein, die Geburtenkontrolle, als eine staatlich anerkannte und geführte Notmaßnahme, nur bei denjenigen Völkern zu fördern, die wirklich ein akutes Übervölkerungsproblem haben.

Schrifttum beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. et phil. G. Pantazis, Biolog. Inst. d. Universität, Athen, Sina Str. 3.

DK 312.82 : 575.191

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Marchionini*)

Erste Erfahrungen mit Demethylchlortetracyclin (Ledermycin) in der Dermatologie

von H. RÖCKL

Zusammenfassung: Nach orientierender Darstellung der einschlägigen wichtigsten experimentellen und klinischen Daten des Demethylchlortetracyclins wird über therapeutische Erfahrungen an insgesamt 125 ambulanten und stationären Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten berichtet. Demethylchlortetracyclin entspricht in seiner antimikrobiellen Wirkung den anderen Tetracyclinen. Unverträglichkeitserscheinungen traten bei einigen Patienten lediglich in Form reversibler Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Traktes auf. Größere chemische Stabilität und lange Verweildauer des Mittels im Organismus ermöglichen eine Reduzierung der Tagesdosis auf 600 mg in nur mehr 12stündigen Intervallen, ein für Patient und Pflegepersonal gleichermaßen bedeutender Vorteil.

Summary: First Experiences with Demethylchlortetracyclin (Ledermycin) in Dermatology. After an introductory presentation of the pertinent, most important experimental and clinical data of dimethylchlorotetracycline, a report is made on therapeutic experiences from a total of 125 out- and in-patients with various skin diseases. In its antimicrobic effect, dimethylchlorotetracycline corresponds to the other tetracyclines. Intolerance disturbances occurred in some patients only in the form of reversible complaints from the stomach-intestinal tract. Greater chemical stability and long presence of the drug in the body make a reduction of the daily dose to 600 mg in only 12-hour intervals possible, which is an advantage equally important for patient and nursing personnel.

Résumé: Premiers enseignements acquis avec la déméthylchlorotetracycline (Ledermycine) en dermatologie. Après une orientation fournie par un exposé des données cliniques et expérimentales les plus importantes concernant la déméthylchlorotetracycline, l'auteur rapporte au sujet de l'expérience thérapeutique qu'il a recueillie sur un total de 125 patients soumis au traitement ambulatoire et stationnaire et présentant différentes affections cutanées. La déméthylchlorotetracycline correspond, dans son action antimicrobienne, aux autres tetracyclines. Des manifestations d'intolérance apparurent chez quelques patients uniquement sous forme de troubles réversibles de la part du tractus gastro-intestinal. Une plus grande stabilité chimique et une présence plus longue du remède dans l'organisme permettent de réduire la dose journalière à 600 mgr. à des intervalles portés à 12 heures, avantage important aussi bien pour le patient que pour le personnel infirmier.

Bei der weiteren Suche nach hochwirksamen Tetracyclinen wurde im Jahre 1957 von *McCormick u. Mitarb.* das 7-Chlor-6-demethyltetracyclin entwickelt, das unter der Bezeichnung **Ledermycin** im Handel erhältlich ist. Aus der Mutante S 604 des ursprünglich Chlortetracyclin (Aureomycin) produzierenden Stammes Streptomyces aureofaciens gewonnen, unterscheidet es sich vom Tetracyclin als dem Grundkörper der verschiedenen Tetracyclinabkömmlinge (Tetracyclin [Achromycin, Hostacyclin, Tetracyn], Chlortetracyclin [Aureomycin], Oxytetracyclin [Terramycin]) durch das Fehlen der Methylgruppe in der 6-Stellung und Vorhandensein eines Chloratoms in der 7-Stellung (Abb. 1).

Demethylchlortetracyclin (DMCT) ist im sauren und alkalischen Milieu sehr stabil *(McCormick u. Mitarb.)* und entspricht hinsichtlich antibakterieller Wirksamkeit den anderen Tetracyclinen vollkommen (*Linzenmeier*). Im Gegensatz zu letzteren scheint DMCT jedoch, wie Untersuchungen von *Hirsch u. Mitarb., Knothe, Kunin, Roberts* u. a. zeigen konnten, vielfach eine größere antimikrobielle Aktivität, insbesondere gegen Staphylokokken, Enterokokken, Escherichia coli und Proteus vulgaris zu entfalten.

Abb. 1

Die Resorption erfolgt rasch und weitgehend, wie die geringgradige Ausscheidung mit den Fäzes beweist. Nach oraler Anwendung von nur 150 mg ist bereits nach einer Stunde mit einem therapeutisch wirksamen Serumspiegel zu rechnen. *Knothe* konnte an Hand von Tierversuchen (Kaninchen, Hunde) weiterhin feststellen, daß DMCT in verschiedenen Organen (Gehirn, Lunge, Leber, Niere, Milz, Muskel) bzw. Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen (Serum, Galle, Augenkammerwasser, Urin) höhere Konzentrationen gewährleistet als dies beim Tetracyclin der Fall ist. Auch nach 18 und 24 Stunden lagen die Konzentrationen noch über denjenigen des Tetracyclins. DMCT besitzt eine niedrige Nierenclearance; sie beträgt nur 43% der Tetracyclinclearance. So kommt es, daß das DMCT gegenüber dem Tetracyclin eine um 44—49% verlängerte Halbwertzeit hat *(Kunin* und *Finland).*

Nach oraler Applikation von 500 mg DMCT bei 6 Versuchspersonen fanden *Sweeney u. Mitarb.* selbst nach 120 Stunden noch eine meßbare antimikrobielle Aktivität im Serum, bestimmt mittels Agar-Diffusionsplattenmethode und Bacillus cereus als Testorga-

nismus. — Die Verträglichkeit von DMCT in therapeutischen Dosen wird übereinstimmend als sehr gut bezeichnet. Nach *Finland, Hirsch* und *Kunin* treten gastrointestinale Beschwerden bei DMCT gegenüber den anderen Tetracyclinen um fast 50% weniger häufig in Erscheinung. In einigen Fällen wurde nach Einnahme von DMCT das Auftreten einer Photosensibilität beobachtet.

Die experimentell und klinisch über DMCT von verschiedenen Seiten mitgeteilten guten Ergebnisse, die hier nur angedeutet wurden, haben uns bewogen, das Präparat auch in unserem Fachgebiet anzuwenden und einer **klinischen Prüfung** zu unterziehen. Im Verlaufe von 5 Monaten wurden (gemeinsam mit *Th. Nasemann)* insgesamt 125 ambulante und stationäre Patienten mit verschiedensten dermatologischen Affektionen (Tab. 1) mit DMCT behandelt. Das Präparat wurde,

Tabelle 1

Zusammenstellung der mit DMCT behandelten Fälle

Diagnose	Zahl der Fälle
Impetigo contagiosa	10
Follikulitis	7
Furunkel, Karbunkel, Furunkulose	31
Schweißdrüsenabszesse der Erwachsenen	7
Staphylokokken-Abszesse	3
Panaritium	2
Chronisch vegetierende Pyodermie	2
Erysipel	2
Lymphangitis, Lymphadenitis	3
Mikrobielles Ekzem	7
Sekundär infizierte Ekzeme, Neurodermitis, Mykosen	13
Akne vulgaris, Rosacea pustulosa	8
Erythema exsudativum multiforme	2
Pemphigus vulgaris	2
Sekundär infizierter Herpes zoster und Herpes simplex	2
Urethritis non gonorrhoica	6
Epididymitis non gonorrhoica	5

soweit möglich, nach vorhergehender Bestimmung der Keime und Prüfung ihrer Empfindlichkeit gegen DMCT in Form von Kapseln in 12stündigen Abständen per os verabreicht. Es wurden früh und abends nach dem Essen je 2 Kapseln zu 150 mg, mithin 600 mg pro die gegeben. Die Mehrzahl der Patienten erhielt DMCT kurzfristig für die Dauer von 4—8 Tagen; in einigen Fällen wurde es bis zu 8 Wochen lang angewendet, wobei die tägliche Dosis dann nach 2—3 Wochen auf 300 mg (2 × 150 mg) reduziert wurde.

Ergebnisse

Die Wirkung von DMCT war, wie zu erwarten, am eindrucksvollsten bei denjenigen Dermatosen, die durch Streptokokken und Staphylokokken hervorgerufen werden und unter den Sammelbegriff „Pyodermien" fallen. Demgemäß konnte ein schneller Erfolg in jedem Falle, sofern es sich um Tetracyclin-empfindliche Erreger gehandelt hat, erzielt werden bei Impetigo contagiosa (staphylogenes und streptogenes), Follikulitiden, Furunkel bzw. Furunkulose, Schweißdrüsenabszessen der Erwachsenen, Staphylokokkenabszessen, Panaritien. Die sich oftmals über Jahre hinziehende Furunkulose, bei der die alleinige Beseitigung der Erreger ein Rezidiv meist nicht verhüten kann, bedarf zu ihrer Heilung naturgemäß noch weiterer, auf eine Hebung der allgemeinen Abwehrkraft gerichteter Maßnahmen. Obwohl auch das Erysipel prompt auf DMCT ansprach, möchten wir dabei vorerst, in Anbetracht der heute noch fast hundertprozentig bestehenden Penicillinempfindlichkeit des Streptococcus pyogenes, weiterhin die Anwendung von Penicillin, am besten in Kombination mit Omnadin, insbesondere beim chronisch rezidivierenden Erysipel, für die Therapie der Wahl halten. Bei chronisch vegetierenden und ulzerierenden Pyodermien führt die ausschließlich parenterale Antibiotikatherapie bekanntlich nicht zum Erfolg. Unter DMCT zeigte lediglich die meist vorhandene exsudative Note in Form unterschiedlich großer Abszesse einen gewissen Rückgang. Eine Ausheilung konnte jedoch nur dann erzielt werden, wenn durch großzügige Beseitigung der verrukösen und papillomatösen Veränderungen mit dem Messer oder der Diathermieschlinge saubere Wundverhältnisse geschaffen wurden. Eine zusätzliche innerliche Anwendung eines Breitspektrumantibiotikums dürfte hier in jedem Falle von Vorteil sein. — In der Therapie von primär und sekundär mikrobiellen Ekzemen, sekundär infizierter Neurodermitis constitutionalis und sekundär infizierten Mykosen hat sich in bestimmten Fällen neben den üblichen lokalen Maßnahmen eine parenterale Breitspektrum-Antibiotika-Anwendung, insbesondere bei ausgedehnten Hauterscheinungen, als sehr vorteilhaft erwiesen *(Marchionini* u. *Röckl)*. Bei unseren Fällen konnten wir mit DMCT die notwendige Lokaltherapie wirkungsvoll unterstützen, so daß die Abheilung rascher vor sich ging. — Bei der nach wie vor problematischen Therapie der Akne vulgaris ließ sich, wahrscheinlich durch Beseitigung der mitunter vorliegenden sekundären Infektion, in einigen Fällen mit DMCT eine gewisse Besserung erzielen, eine völlige Heilung war naturgemäß nicht möglich. — Das gleiche gilt für den durch Viren hervorgerufenen Herpes simplex und Herpes zoster. Vorteilhaft hinsichtlich eines schnelleren Verlaufes wirkte sich hier lediglich die durch DMCT rasch beseitigte Sekundärinfektion aus. In der Behandlung blasenbildender Dermatosen unbekannter Ätiologie, wie Pemphigus vulgaris und Erythema exsudativum multiforme, hat sich DMCT im Sinne der bekannten „Abschirmwirkung" gegen Sekundärinfektionen bewährt.

In 11 Fällen von nicht gonorrhoischer Urethritis bzw. Epididymitis konnten wir nach vorhergehender Züchtung der Erreger aus dem Urethrasekret bzw. Ejakulat und der Bestimmung ihrer Empfindlichkeit mit DMCT eine rasche Abheilung erreichen.

Die Verträglichkeit von DMCT war gut; Nebenerscheinungen, die nach Aussetzen des Mittels stets reversibel waren, wurden lediglich bei 5 Patienten in Form von Magen-Darm-Beschwerden gesehen. Einige Patienten gaben das Auftreten vorübergehender, in der Regel auf täglich ein bis zwei Stuhlentleerungen beschränkter Durchfälle an; meist wurde nur über weiche Stühle berichtet. Hauterscheinungen, insbesondere eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, konnten von uns vorerst nicht beobachtet werden.

Wenn wir unsere mit DMCT gemachten Erfahrungen an 125 ambulanten und stationären Patienten zusammenfassen, so kann gesagt werden, daß DMCT in seinem antimikrobiellen Spektrum den bislang bekannten Tetracyclinen vollkommen zu entsprechen scheint. Die durch Tetracyclin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Dermatosen und nichtgonorrhoischen Affektionen der männlichen Urethra und des Nebenhodens haben prompt auf das Mittel angesprochen. Unverträglichkeitserscheinungen (Magen-Darm-Trakt), die ein Aussetzen der Therapie erforderlich machten, traten nur in wenigen Fällen auf.

Das zweifellos Neuartige an DMCT sind zwei Merkmale, die einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie mit Breitspektrumantibiotika bedeuten: Es sind dies die bereits oben erwähnte lange Verweildauer im Organismus und die große chemische Stabilität, die zusammen die verlängerte Halbwertzeit bedingen. Hierdurch wird es ermöglicht, bei gleichbleibendem therapeutischem Effekt das sonst erforderliche 6stündige Intervall zwischen den Applikationen zu verlängern. Erfahrungsgemäß werden Arzneimittel, die nur ein- oder zweimal im Tage eingenommen werden müssen, regelmäßiger appliziert als solche, die eine mehrmalige und insbesondere zeitlich genau (alle 6 Stunden) vorgeschriebene Applikation erfordern. Insbesondere gilt dies für die während der Nacht erforderliche Einnahme, die einerseits von vielen Patienten als unangenehm empfunden und deshalb unterlassen wird, andererseits bei stationären oder schwerkranken Patienten eine zusätzliche Belastung des Pflegepersonals bedeutet.

Schrifttum: Hirsch, H. A., Kunin, C. M. u. Finland, M.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1311. — Knothe, H.: Arzneimittel-Forsch., 9 (1959), S. 615. — Kunin, C. M. u. Finland, M.: New Engl. J. Med., 259 (1958), S. 999. — Linzenmeier, G.: Chemotherapie, 1 (1960), S. 205. — Marchionini, A. u. Röckl, H.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 449, 486. — McCormick, J. R. D., Sjolander, N. O., Hirsch, U., Jensen, E. R. u. Doerschuk, A. F.: J. Amer. Chem. Soc., 79 (1957), S. 4561. — Roberts, M. S., Seneca, H., Lattimer, J. K., Milner, P., Peer, P. u. Troc, O. K.: Antibiot. Ann. (1959/60), S. 424. — Sweeney, W. M., Hardy, S. M., Dornbusch, A. C. u. Ruegsegger, J. M.: Antibiot. and Chemother., 9 (1959), S. 13.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. H. Röckl, Dermatologische Universitäts-Klinik München 15, Frauenlobstr. 9.

DK 616.5 - 085.779.93 Ledermycin

TECHNIK

Aus dem *Max-v.-Pettenkofer*-Institut für Hygiene und med. Mikrobiologie der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. *H. Eyer*)

Ausführung und Beurteilung des Latex-Tropfentestes zur Diagnose der primär chronischen Polyarthritis

von G. SCHIERZ

Zusammenfassung: Der Latex-Tropfentest ist infolge seiner raschen und einfachen Durchführbarkeit auch außerhalb des serologischen Labors für Routineuntersuchungen gut geeignet. Voraussetzung sind die exakte Ausführung und eine kritische Beurteilung der Ergebnisse. Wie die bisherigen Erfahrungen zeigen, können schwache Agglutinationsstufen nicht als spezifisch gewertet werden. Die Feststellung der Grenze zwischen positiver und negativer Reaktion wird erleichtert durch die Prüfung des Empfindlichkeitsgrades des Latex-Reagens mit einem schwach positiven Kontrollserum. Hinsichtlich seines diagnostischen Wertes unterliegt auch der Latex-Tropfentest den für die anderen Rheumafaktor-Nachweisverfahren gültigen Einschränkungen.

Summary: Performance and Evaluation of the Latex-drip-test for the Diagnosis of Primary Chronic Polyarthritis. The Latex drop test is well suited for routine examinations outside the serological laboratory as well due to its rapidity and simplicity. Exact performance and critical evaluation of the results are prerequisites. As is shown by experiences so far, weak agglutination stages cannot be evaluated as being specific. The determination of the borderline between positive and negative reaction is facilitated by testing the sensitivity degree of the Latex reagent with a slightly positive control serum. As to its diagnostic value, the Latex drop test is also subject to the qualifications valid for the other rheuma-factor identifying procedures.

Résumé: Pratique et appréciation du test de la goutte de latex pour le diagnostic de la polyarthrite primo-chronique. Le test de la goutte de latex convient, grâce à la simplicité et à la promptitude de son exécution, même en dehors du laboratoire sérologique, très bien pour les examens systématiques. L'exactitude de l'exécution et l'appréciation critique des résultats constituent une condition primordiale. Comme l'expérience acquise à ce jour le montre, de faibles degrés d'agglutination ne peuvent être appréciés comme étant spécifiques. La constatation de la limite entre réaction positive et réaction négative se trouve facilitée en vérifiant le degré de sensibilité du réactif latex au moyen d'un sérum témoin faiblement positif. Au point de vue de sa valeur diagnostique, le test de la goutte de latex est également soumis aux limitations valables pour les autres procédés de recherche du facteur rheumatismal.

Der Nachweis des Rheumafaktors (RF) — eines bei primär chronischer Polyarthritis (rheumatoider Arthritis) in der Mehrzahl der Fälle im Serum vorhandenen Eiweißkörpers — mittels des Latex-Tropfentestes (LTT) von *Rheins* und *McCoy* (10) hat in letzter Zeit große Beachtung gefunden. Es handelt sich dabei um eine Modifikation des Latex-Fixationstestes von *Singer* und *Plotz* (12) in Form eines Objektträgerschnellverfahrens. Der LTT bringt dank seiner technisch einfachen und raschen Durchführbarkeit mit kommerziell herstellbaren Reagentien, welche in Deutschland bereits von mehreren Firmen bezogen werden können, alle Vorteile eines idealen Routinetestes mit. Die bislang veröffentlichten Ergebnisse — aus der deutschen Literatur sind hier insbesondere die Arbeiten von *Müller* und *Schupp* (8) sowie *Miehlke, Kruppa* und *Schimanski* (6) zu nennen — erweisen ferner, daß der LTT auch hinsichtlich seiner Spezifität und Empfindlichkeit den zu stellenden Anforderungen im wesentlichen genügt. Voraussetzung ist allerdings die exakte Durchführung und Beurteilung des Ergebnisses durch das Labor, ebenso wie die richtige Interpretation des Befundes unter Berücksichtigung des klinischen Bildes durch den behandelnden Arzt. Dabei ist die Beachtung einiger dem LTT eigentümlicher, z. T. aber auch für die anderen RF-Nachweis-

verfahren gültiger Gesichtspunkte unerläßlich. Ihre Kenntnis kann gerade beim LTT nicht allgemein vorausgesetzt werden, da die Durchführung dieses Testes auch außerhalb des serologischen Speziallabors erfolgt. Die hier dargelegten Hinweise sollen Fehler und Mißverständnisse vermeiden helfen, weil sie, wie sich bereits gezeigt hat, den diagnostischen Wert des LTT schmälern und ihn unnötig in Mißkredit bringen können.

Die Grundlagen der Reaktion

Bezüglich der Eigenschaften des RF kann auf die von *Müller-Eberhard* (9) gegebene Übersicht verwiesen werden. Für den Nachweis ist es von Bedeutung, daß der im Serum in Form eines löslichen Komplexes an Gammaglobulin gebundene RF durch Zusatz von Gammaglobulin eines bestimmten Aggregatzustandes zur Präzipitation gebracht werden kann. Dieser Aggregatzustand kann durch physikalische oder chemische Denaturierungsverfahren herbeigeführt werden. Darauf beruhen der RF-Nachweis von *Epstein* (2) und der Kapillarpräzipitationstest nach *Müller* (7). Eine andere Möglichkeit besteht darin, das Gammaglobulin an korpuskuläre Träger zu binden. Geeignet dafür sind u. a. Erythrozyten oder die als Latex bezeichneten Polymere einer ungesättigten Kohlenwasserstoffverbindung. Unter diesen Bedingungen führt das Zusammentreffen mit dem RF zu einer Agglutination. Die Trägerteilchen ändern aber nicht nur den Typ der Reaktion, sondern beeinflussen auch die Empfindlichkeit. Durch ein bei Latex mögliches Variieren der Teilchengröße bzw. der Konzentrationsverhältnisse lassen sich somit kolloidale Latex- Gammaglobulin-Gemische verschiedener Empfindlichkeitsgrade herstellen. Ein besonderes Merkmal des LTT, nämlich die außerordentlich kurze Reaktionszeit, hat eine relativ geringe Stabilität des Kolloids zur Voraussetzung. Daraus erklären sich die gelegentlich zu beobachtende Neigung zur Spontanagglutination und die bei der Herstellung der Latexreagentien unvermeidlichen Schwankungen in der Stabilität, welche für das Reaktionsgeschehen nicht ohne Bedeutung sind.

Die Ausführung des LTT:

Für die Durchführung der Untersuchung ergibt sich daraus, daß die jedem RF-Reagens beigegebenen Vorschriften, so einfach sie auch anmuten mögen, genau eingehalten werden müssen. Latex-Suspension, Kontrollseren und Pufferlösung sind im Kühlschrank bei + 4° C aufzubewahren. Erstere ist wenigstens 3 Monate lang haltbar, kann sich aber in ihrer Empfindlichkeit geringfügig ändern. Stärkere Abweichungen, welche das Reagens unbrauchbar machen, können durch unsachgemäße Lagerung bzw. bakterielle Verunreinigung eintreten. Kontrollseren und Pufferlösung müssen bei Auftreten einer Trübung oder Bildung von Bodensatz verworfen werden.

Eine Überprüfung des Latex-Reagens mit den beigegebenen Seren jeweils vor Gebrauch ist vor allem nach längerer Aufbewahrung unerläßlich. Es hat sich darüber hinaus als vorteilhaft erwiesen, den Empfindlichkeitsgrad mit einem schwach positiven Serum zu ermitteln. Dazu wird das mitgelieferte stark positive Kontrollserum unter sterilen Bedingungen so weit verdünnt, daß es gerade noch eine eindeutige Agglutination (s. u.) ergibt.

Ein Ersatz der vorgeschriebenen Pufferlösung zur Herstellung der Serumverdünnungen, etwa durch physiologische Kochsalzlösung, ist nicht zulässig, da die Stabilität des Kolloids durch die Salz- und Wasserstoffionenkonzentration wesentlich beeinflußt wird. Es sollte ferner darauf geachtet werden, daß möglichst gleiche Mengen (gleiche Tropfengröße) von Serumverdünnung und Latex-Reagens zur Reaktion gelangen. Die Verwendung nicht zu kleiner Tropfen und ihre Ausbreitung über eine Fläche von etwa 2 × 3 cm (sorgfältig mit unvergälltem Alkohol entfettete Objektträger!) fördert die gründliche Mischung der Reaktionspartner und erleichtert die Beurteilung des Ergebnisses. Vor allem aber darf die angegebene Reaktionszeit nicht überschritten werden. Die naheliegende Neigung, bei fraglichem Reaktionsausfall durch Zuwarten ein klareres Bild zu erzielen, leistet unspezifisch positiven Ergebnissen Vorschub.

Soweit die Möglichkeit gegeben ist, sollte das zu untersuchende Serum durch 30 Minuten langes Erhitzen im Wasserbad bei 56° C inaktiviert werden. *Schubart, Cohen* und *Calkins* (11) fanden bei Untersuchungen mit dem Latex-Fixationstest im Nativserum in zahlreichen Fällen ein Prozonenphänomen bzw. eine komplette Hemmung der Agglutination, welche sich durch Inaktivieren beseitigen ließ. Nach Beobachtungen von *Christian* (1) dürfte dies mit einer durch das Erhitzen verursachten Änderung im Aggregatzustand der Serumgammaglobuline zusammenhängen. Es muß damit gerechnet werden, daß die Verhältnisse auch beim LTT ähnlich liegen. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß stark hämolytische oder durch bakterielle Einwirkung zersetzte Seren für die Untersuchung nicht geeignet sind.

Die Beurteilung des Ergebnisses:

Schwierigkeiten in der Beurteilung ergeben sich bei den keineswegs seltenen Fällen einer schwachen Agglutination. Hier ist die Frage zu entscheiden, ob die Reaktion als spezifisch gelten darf. In dieser Beziehung recht aufschlußreich sind einige Abbildungen (Abb. 4 u. 5) und Tabellen (Tab 5) bei *Müller* und *Schupp* (8). Sie zeigen einen negativen Reaktionsausfall, wobei aber auch gelegentlich einige feine Flocken sichtbar werden können, so wie in Abb. 4 einen als ± bezeichneten Fall mit zahlreichen kleinen Agglutinaten. Die nahezu unveränderte Trübung zeigt an, daß nicht alle Latexpartikel verklumpt sind. Aus der Tab. ist zu entnehmen, daß unter den Seren gesunder Menschen 10% eine derartige Reaktion hervorrufen. *Miehlke, Kruppa* und *Schimanski* (6) berichten sogar von 27,1% solcher unspezifisch positiver Reaktionen. Darin sind vermutlich auch die feinsten Agglutinationsstufen mit enthalten. Diese Werte sind untragbar hoch. In den vom „Committee of the American Rheumatism Association" im Jahre 1958 zusammengestellten „Diagnostischen Kriterien der rheumatoiden Arthritis" heißt es bezüglich serologischer Verfahren unter Punkt 8 sinngemäß: „Geeignet für den Nachweis des Rheumafaktors sind alle Methoden, die in mindestens 2 Laboratorien nicht mehr als 5% positiver Ergebnisse bei gesunden Kontrollpersonen ergeben haben." Diese im Interesse einer genügend großen Spezifität des Nachweises erhobene Forderung sollte unbedingt erfüllt werden. Daraus ergibt sich, daß geringe Agglutinationsstufen nicht als spezifisch gewertet werden können. Das ist zweifellos ein Nachteil des LTT. Es muß aber daran erinnert werden, daß auch bei allen quantitativen RF-Nachweisverfahren die Agglutination erst von einer bestimmten Serumverdünnung ab als spezifisch gilt.

Es ist somit erforderlich, für den LTT hinsichtlich der Beurteilung eine Grenze zwischen positiver und negativer Reaktion festzulegen. Diese kann nicht eindeutig definiert werden und bleibt in gewissem Umfange der Einstellung und Erfahrung des Untersuchers überlassen. Als Anhaltspunkt mögen die in natürlicher Größe gehaltenen Abb. 1 und 2 dienen, wobei 1 b noch als negativ, 2 a dagegen als positiv gilt. Wesentlich ist demnach neben der Bildung einzelner größerer Agglutinate ein deutlicher Rückgang der Trübung des Kolloids. Bei dieser Art der Beurteilung muß mit 4—5% unspezifischer Resultate bei Gesunden gerechnet werden. Der in Abb. 3 bei *Müller* und *Schupp* (8) gezeigte Reaktionsausfall liegt mit 1,8% noch günstiger. Voraussetzung ist eine normale Empfindlich-

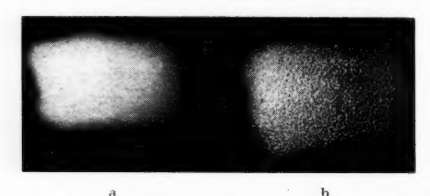


Abb. 1 a): Homogene Trübung mit wenigen Flocken = eindeutig negative Reaktion; b) feine Agglutinate bei nahezu unveränderter Trübung = negative Reaktion.

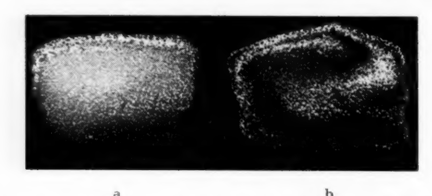


Abb. 2 a: Zahlreiche, z. T. größere Agglutinate bei deutlicher Aufhellung = schwach positive Reaktion; b) zahlreiche größere Agglutinate bei weitgehender Aufhellung = deutlich positive Reaktion.

keit des Latex-Reagens. Etwaige mittels des schwach positiven Kontrollserums festgestellte Abweichungen müssen bei der Bewertung entsprechend berücksichtigt werden.

Da in diesen Fällen eine schwache Agglutination nicht eindeutig auf die Anwesenheit des RF im Serum zurückgeführt werden kann, ist für den Wert einer jeden serologischen Reaktion in erster Linie die Spezifität entscheidend. Solange diese nicht genügend gesichert ist, spielt es keine große Rolle, ob die Empfindlichkeit eines Testes zu 60 oder 80% festgestellt wird. Nach eigenen Erfahrungen kann auch nach Abzug der schwachen Agglutinationsstufen beim LTT mit etwa 70% positiver Ergebnisse bei RA gerechnet werden. Diese Zahl bezieht sich auf Untersuchungen im inaktivierten Serum.

Der diagnostische Wert des LTT:

Bei der Beurteilung des diagnostischen Wertes muß, wie bei allen RF-Nachweisverfahren, unterschieden werden zwischen unspezifisch positiven Reaktionen, welche zu Lasten der Methode gehen und solchen, die als Folge irgendwelcher Veränderungen der Serumeiweißkörper auftreten. Die mehr oder minder weitgehende Eliminierung ersterer liegt in der Hand des Untersuchers. Abhängig davon ist natürlich auch die Zahl falscher positiver Reaktionen im Serum Kranker. Ganz allgemein gesagt, beträgt sie beim LTT im Vergleich zu Gesunden etwa das Dreifache. Das gilt auch — differentialdiagnostisch wichtig — für die akute Polyarthritis und die meisten Arthropathien anderer Genese. Höhere Werte, um und über 15%, finden sich bei erworbenen Herzvitien, Rheumatoiden, Erkrankungen der Leber (Zirrhosen, Hepatitiden), Lues, Lupus erythematodes disseminatus, Sarkoidose und Kala Azar.

Grundsätzlich muß demnach stets mit der Möglichkeit eines unspezifisch positiven Ergebnisses gerechnet werden. Dabei handelt es sich allerdings überwiegend um schwach oder fraglich positive Reaktionen. In Zweifelsfällen, vor allem wenn das Resultat des LTT mit dem klinischen Bild nicht vereinbar erscheint, empfiehlt sich die Durchführung anderer RF-Teste zur Kontrolle. Dabei sollte auch einer der Hämagglutinationsteste herangezogen werden, da diese in ihrem Reaktionsvermögen gegenüber der Latexagglutination gewisse Unterschiede aufweisen. Gut geeignet zur Klärung strittiger Befunde erscheinen das Kältepräzipitatverfahren nach *Svartz* u. *Schlossmann* (13), der Periston-Latex-Test (14) und der Hämagglutinations-Inhibitions-Test (15). Letzterem dürfte nach vorläufigen eigenen Ergebnissen eine weitgehende Spezifität für die RA zukommen.

Ein Teil der unspezifisch positiven Reaktionen im Serum Kranker ist sicherlich durch eine veränderte Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bedingt, wobei die Hyperglobulinämie eine besondere Rolle zu spielen scheint. *Kunkel* (3) konnte in einigen Fällen eine Fraktion mit einer dem RF entsprechenden Sedimentationskonstanten nachweisen. Es ist noch nicht geklärt, ob das als RF bezeichnete Globulin wirklich eigentümlich für eine RA ist und nur bei dieser Krankheit vorkommt. Nach *Mellors, Heimer, Corcos* und *Korngold* (5) finden sich jedenfalls bei RA in der Synovialmembran befallener Gelenke und in den regionären Lymphknoten RF-haltige Plasmazellen. Es liegt somit nahe, den RF als Antikörper auf einen der Erkrankung zugrunde liegenden oder in ihrem Verlaufe auftretenden antigenwirksamen Reizzustand aufzufassen. Auch seine Charakterisierung als 19-S-Globulin spricht dafür. Entscheidend für den Wert des LTT und ähnlicher Verfahren ist diese Frage aber nicht. Entscheidend ist vielmehr, daß auch bei anderen Erkrankungen im Serum Eiweißkörper vorkommen können, welche wie der RF mit Gammaglobulin zu reagieren vermögen. Daraus geht auf jeden Fall hervor, daß das dem LTT eigene Reaktionsprinzip nicht als streng spezifich für Serumveränderungen bei der RA angesehen werden kann.

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven RF-Nachweises bei der primär chronischen Polyarthritis ist um so größer, je länger die Erkrankung besteht. Während Einigkeit darüber herrscht, daß aus der Stärke der Agglutination kein Rückschluß auf die Aktivität gezogen werden kann, ist die Frage des prognostischen Wertes umstritten. Die Mehrzahl der Autoren berichtet, daß RF-positive Fälle therapeutisch schwer zu beeinflussen sind und nur selten ausheilen. Wenigstens bei einem Teil der RF-negativen Patienten liegen die Aussichten dagegen günstiger. Es ist noch nicht geklärt, ob sich daraus grundsätzlich verschiedene Verlaufsformen der RA ableiten lassen, oder ob lediglich die Nachweisverfahren unter bestimmten Umständen versagen. Bei wiederholten Untersuchungen über längere Zeiträume gelingt in manchen Fällen schließlich doch ein positiver RF-Nachweis.

In Übereinstimmung mit den anderen Verfahren ist auch der LTT wenig geeignet zur Erfassung der juvenilen Formen der primär chronischen Polyarthritis. Hierbei ist nur in 25 bis 30% der Fälle mit einem positiven Ergebnis zu rechnen. Wesentlich bessere Resultate sollen allerdings mit dem Hämagglutinations-Inhibitions-Test zu erzielen sein (4).

Abschließend ist zu sagen, daß die bei der serologischen Diagnostik der RA bestehenden Probleme auch mit dem LTT nicht bündig zu lösen sind. Bei richtiger Handhabung liegt der große Vorteil dieses Testes darin, daß er gegenüber anderen Verfahren bei annähernd gleicher Empfindlichkeit und Spezifität um vieles einfacher, zeitsparender und damit in größerem Umfange durchführbar ist.

Schrifttum: 1. Christian, C. L.: J. exp. Med., 108 (1958), S. 139. — 2. Epstein, W. V., Engleman, E. P. and Ross, M.: J. Immunol., 79 (1957), S. 441. — 3. Kunkel, H. G., Simon, H. O. and Fudenberg, H.: Arthr. Rheum., 1 (1958), S. 289. — 4. McEwen, C., Ziff, M., Carmel, P., DiTata, D. and Tanner, M.: Arthr. Rheum., 1 (1958), S. 481. — 5. Mellors, R. C., Heimer, R., Corcos, L. and Korngold, L.: J. exp. Med., 110 (1959), S. 875. — 6. Miehlke, K., Kruppa, K. H. u. Schimanski, J.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 382. — 7. Müller, W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 86. — 8. Müller, W. u. Schupp, E.: Z. Rheumaforsch., 18 (1959), S. 378. — 9. Müller-Eberhard, H. J.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 719. — 10. Rheins, M. S., McCoy, F. W., Burrell, R. G. and Buehler, E. V.: J. Lab. Clin. Med., 50 (1957), S. 113. — 11. Schubart, A. F., Cohen, A. S. and Calkins, E.: New Engl. J. Med., 261 (1959), S. 363. — 12. Singer, J. M. and Plotz, C. M.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 888. — 13. Svartz, N. and Schlossmann, K.: Acta med. Scand., 149 (1954), S. 83. — 14. Wiedermann, G., Egghart, F. u. Braunsteiner, H.: Z. Rheumaforsch., 17 (1958), S. 314. — 15. Ziff, M., Brown, P., Lospalluto, J., Badin, J. and McEwen, C.: Amer. J. Med., 20 (1956), S. 500.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Schierz, München 15, Pettenkoferstr., *Max-v.-Pettenkofer*-Institut.

DK 616.72 - 002.772 - 072.85

FRAGEKASTEN

Frage 16: Welche Aufbewahrungszeit schreibt das Gesetz für Röntgenbilder vor, d. h., wie lange müssen Röntgenbilder im Archiv aufbewahrt werden? Gibt es von dieser Vorschrift abweichende Regelungen, z. B. für Berufsgenossenschaften?

Kann ein Arzt strafrechtlich belangt werden, wenn er diese Frist nicht einhält?

1. **Antwort:** Über die **pflichtmäßige Aufbewahrungszeit von Röntgenaufnahmen** liegen von radiologischer Seite unseres Wissens nur sehr wenige, knappe und nicht übereinstimmende Äußerungen vor. Auch bei Durchsicht der radiologischen Zentralblätter zurück bis zum Jahr 1926 fanden meine Mitarbeiter keine speziellen Artikel über dieses an sich nicht unwichtige Thema, was aber natürlich nicht ausschließt, daß es irgendwo anderenorts behandelt wurde. Nach *Bauer*, Röntgen-ABC (Auflage 1948) besteht über die generelle Aufbewahrungspflicht von Röntgenaufnahmen überhaupt keine eindeutige Bestimmung; in den genannten Ausführungen wird aber empfohlen, sich im Zweifelsfall hinsichtlich der Dauer der Aufbewahrung nach den Bestimmungen des Handelsgesetzbuches, welche für Geschäftspapiere etc. gelten, zu richten, also eine solche von 10 Jahren als bindend zu betrachten. Damit übereinstimmend wird in Röntgenologenkreisen seit vielen Jahren herkömmlich meist eine pflichtmäßige Aufbewahrungzeit für die Dauer von 10 Jahren angenommen. Lediglich in der Zeit des zweiten Weltkrieges wurde aus diversen Gründen diese Frist durch eine entsprechende Verordnung vorübergehend auf fünf Jahre gekürzt. Andererseits wurde aber von juristisch durchaus versierter radiologischer Seite vor einigen Jahren geltend gemacht, daß Röntgenaufnahmen eigentlich 30 Jahre aufbewahrt werden müßten; der Autor und die Literaturstelle ist uns nicht mehr erinnerlich. Welche Belastung die Realisierung dieser Forderung für Röntgeninstitute bedeuten würde, geht z. B. daraus hervor, daß die vom Unterfertigten geleitete Strahlenabteilung in diesem Fall fünf bis sechs große Krankensäle oder motorisierte Schieberegale durch die ganze Raumhöhe von 5 m in drei Sälen benötigen würde.

Es muß allerdings zugegeben werden, daß in vereinzelten Fällen ein derart langfristiges Aufheben der Aufnahmen für den Patienten von großer, ja sogar entscheidender Bedeutung sein kann, z. B. bei der Frage, ob eine karzinomverdächtige Hilusveränderung oder ein suspekter Magenbefund wirklich neuer Genese ist. Die letzterwähnte Forderung ist also, auch ärztlich gesehen, nicht unbegründet. So konnte Verfasser einen Rundherd bei einem Kollegen durch Vergleich mit einem ca. 15 Jahre zurückliegenden Röntgenbild als nicht maligne diagnostizieren, der seinerzeit wegen starker Überstrahlung übersehen, also dem Kollegen nicht bekannt war, einem anderen Kollegen eine Magenoperation durch die Feststellung ersparen, daß die eine atypische, praepylorische Falte bereits vor ca. 20 Jahren die gleiche Form hatte.

Eine andere hierher gehörige, ebenfalls nicht geklärte Frage ist die, ob eine raumsparende Aufbewahrung in verkleinerter Diapositivform, etwa in Leica-Format, als ausreichend zu betrachten ist, ein Verfahren, das z. B. in einem großen Versorgungsamt realisiert wurde. Hierbei hat sich aber gezeigt, daß in einem solchen Fall unbedingt Original und Kopie ausnahmslos durch einen röntgendiagnostisch sehr versierten Arzt verglichen werden müssen, da gelegentlich wesentliche Befunde ohne besondere technische Maßnahmen auf der Kopie nicht in Erscheinung treten, die gerade in später strittigen Fällen von Bedeutung sein können.

Sonderregelungen für Berufsgenossenschaften in der Frage der Aufbewahrungspflicht sind uns nicht bekannt; praktisch wird gerade in diesem Bereich der Vergleich mit alten Aufnahmen nicht selten wichtig sein.

Daß ein Arzt strafrechtlich belangt werden kann, wenn er die Röntgenaufnahmen nicht für die übliche Dauer aufbewahrt, erscheint uns bei der gegebenen unklaren Sachlage mehr als zweifelhaft, kann aber nur von juristischer Seite entschieden werden. Dagegen wäre theoretisch eher denkbar, daß gelegentlich einmal deswegen zivilrechtliche Ansprüche geltend gemacht werden, wenn z. B. aus dem Fehlen einer älteren Vergleichsaufnahme ein nachweisbarer Schaden entsteht.

Doz. Dr. med. *Friedrich Ekert*, Chefarzt der Strahlenabteilung des Krankenhauses r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22

2. **Antwort:** Hinsichtlich der **pflichtmäßigen Aufbewahrungszeit von Röntgenaufnahmen** liegen keine ausdrücklichen gesetzlichen Vorschriften vor. Die Aufbewahrung ist jedoch nach ständiger Rechtsprechung als Ausfluß der ärztlichen Berufspflicht anzusehen, deren Nichtbeachtung nachteilige Folgen haben kann. Derartige Aufzeichnungen und Röntgenaufnahmen können als wichtige Beweismittel, etwa in Haftpflichtprozessen dienen. Daher hat die Berufsordnung die Vorschrift aufgenommen, daß Aufzeichnungen zu machen und sie entsprechend aufzubewahren sind. Die Verträge mit den Krankenkassen stipulieren z. B. eine Aufbewahrungspflicht von mindestens 3 Jahren (vgl. dazu z. B. *Bohne, Euler, Venter*, Forensische Zahnheilkunde, München, 1956).

In § 8 der gem. Artikel 15 des Kammergesetzes und gem. Artikel 4 Abs. 4 des Bayer. Ärztegesetzes von der Landesärztekammer beschlossenen Berufsordnung für die Ärzte in Bayern heißt es, daß der Arzt verpflichtet ist, über wichtige Befunde und Behandlungsmaßnahmen Aufzeichnungen zu machen. Diese ärztlichen Aufzeichnungen, zu denen auch Röntgenaufnahmen zu zählen sind, sind nach § 8 Abs. 2 mindestens 5 Jahre nach Abschluß der Behandlung aufzubewahren. Eine längere Aufbewahrung ist dann geboten, wenn sie nach wissenschaftlicher Erfahrung erforderlich ist. Auch in dem 1938 von *Liertz* u. *Pfaffrath* herausgegebenen Handbuch des Arztrechts (S. 80) wird die Auffassung vertreten, daß Aufzeichnungen und Röntgenbilder mindestens 5 Jahre nach Abschluß der Behandlung aufzubewahren sind.

Was die strafrechtliche Verantwortlichkeit eines Arztes bei nicht pflichtgemäßem Aufbewahren einer Röntgenaufnahme betrifft, so ist zunächst zu prüfen, ob nicht etwa Urkundenvernichtung oder -unterdrückung im Sinn des § 274 StGB vorliegen könnte. Wenn die Röntgenaufnahme im Eigentum des Arztes steht, was meistens der Fall ist, ent-

fällt § 274. Urkundenvernichtung oder -unterdrückung setzt stets Fremdeigentum oder wenigstens nicht ausschließliches Eigentum des Täters voraus. Anders verhält es sich bei Röntgenaufnahmen, die im Eigentum eines Krankenhauses stehen und der freien Verfügung des Arztes entzogen sind. Doch ist es hier fraglich, ob der Arzt nach § 274 strafbar ist, da man dann Röntgenaufnahmen als Urkunden oder Beweiszeichen anzusehen hätte. Wenn man der Ansicht folgt, daß Urkunden nur Schriftstücke sind, so würde schon aus diesem Grund § 274 entfallen. Teilt man diese Ansicht nicht, so ist zu untersuchen, ob eine Röntgenaufnahme die weiteren Voraussetzungen für das Vorliegen einer Urkunde oder eines Beweiszeichens erfüllt. Da eine Röntgenaufnahme keine allgemeine oder doch für die Beteiligten verständliche Gedankenerklärung darstellt und auch nicht dazu bestimmt ist, im Rechtsverkehr eine Tatsache zu erweisen, noch den Aussteller erkennen läßt, kann eine Röntgenaufnahme auch bei weitester Auslegung nicht mehr als Urkunde bzw. Beweiszeichen angesehen werden. Eine Strafbarkeit des Arztes gemäß § 274 kann daher nicht gegeben sein. Schließlich ließe sich aber noch bei Vernichtung einer Röntgenaufnahme an Sachschädigung im Sinn des § 303 StGB denken. Voraussetzung dafür wäre aber auch hier, daß die Röntgenaufnahme nicht im Eigentum des Arztes steht und darüber hinaus, daß der Arzt vorsätzlich handelt.

Abgesehen von diesem Ausnahmefall ist die Aufbewahrungspflicht keine strafrechtlich relevante Pflicht, sondern nur eine Standespflicht oder eine Verwaltungsübung. Die Bedeutung der Aufbewahrung besteht nicht so sehr darin, daß sich der Arzt, der dieses Gebot nicht einhält, standeswidrig verhält, sondern darin, daß die Entlastung gegenüber der Behauptung eines Verschuldens durch Vorlage einer Röntgenaufnahme und anderer Aufzeichnungen wesentlich erleichtert wird (vgl. zu diesem ganzen Problem *Kuhn,* Das gesamte Recht der Heilberufe, 1958, I, S. 150ff.). Lücken in der Beweisführung hat der Arzt zu vertreten, wenn er z. B. bei Frakturen keine Röntgenaufnahme hat (RGZ 128, 125) oder wenn er keine genauen Aufzeichnungen über die vorgenommene Behandlung vorzuweisen hat (RG HRR 1935, Nr. 1009).

Prof. Dr. jur. Dr. med. h. c. *K. Engisch,*
Inst. f. Strafrechtswissenschaften u. Rechtsphilosophie, München, Ludwigstr. 18

Frage 17: Sind Fälle bekannt, in denen Plastikmaterial, z. B. Schonbezüge in Kraftwagen, schädliche Auswirkung auf den menschlichen Körper gezeitigt haben?

Antwort: Bevor ich die Frage beantworte, möchte ich sie zunächst anders formulieren:

a) Sind Fälle bekannt, die nach Kontakt mit Plastikmaterial mit einer allerg. (Überempfindlichkeits-)Reaktion antworten?

b) Ist der Kontakt mit solchen Substanzen während des Aufenthaltes eines Menschen im Automobil lang oder intensiv genug, um zu einer allergischen Reaktion führen zu können?

c) Sonstiges.

Zu a): **Allergische Reaktionen gegen „Plastikmaterial"** sind bekannt. Grundsätzlich könnten alle Menschen gegen solche Substanzen allergisiert werden.

Zu b): Der Kontakt der menschlichen Haut mit dem „Plastikmaterial" in **Automobilen** ist allerdings nicht sehr intensiv (durch Kleidung behindert); praktisch sind daher Beobachtungen über allergische Plastikwirkung, die theoretisch durchaus denkbar wäre, selten.

Zu c): Im Rahmen des Obigen wurde nicht die **schweißtreibende Wirkung von Kunststofflenkrädern** auf die **Hohlhände** des Fahrers erwähnt; sie ist häufig, aber vermutlich nicht in einen Dauerschaden ausartend. Schließlich wurde nicht erwähnt, daß der Begriff „Plastik" ein technisch-chemischer Sammelbegriff ist, dem wenigstens einige hundert chemisch wohl definierte Substanzen zugrunde liegen können, von denen einige allergisierende Wirkung haben. Auf die außerordentlich häufig allergisierenden Epoxydharze (kalthärtende Gießharze) — vor ihrer chemischen Abbindung — hat *Grandjean* aufmerksam gemacht.

Zum weiteren Studium der Fragestellung empfehle ich die Zusammenstellung von *Schultheiss:* Gummi und Ekzem (Editio *Cantor,* Aulendorf/Württ., 1959).

Prof. Dr. med. *Jo Hartung,* Städt. Krankenhaus, Hannover-Linden, Ricklinger Str. 5

Frage 18: Bei einem 1½j., gesunden Jungen sind die Testikel deszendiert und normal groß, jedoch ist das Membrum virile auffallend klein. Kommt eine therapeutische Maßnahme in Frage?

Antwort: Die Größe des **Membrum virile des Kleinkindes** ist mehr anlagemäßig als endokrin bedingt. Bei pastösen Kleinkindern scheint der Penis häufig abnorm kurz, da er in seiner ganzen Länge im Fettgewebe verschwindet. Die Palpation der Symphyse läßt in solchen Fällen die wirkliche Länge erkennen. Da die weitere Größenentwicklung des Genitales im Kleinkindesalter unter physiologischen Verhältnissen noch nicht durch Sexualhormone gesteuert ist, sollten keine Therapieversuche mit Androgenen angestellt werden. Die Gabe von Gonadotropinen, wie z. B. Choriongonadotropin, ist aus dem gleichen Grunde nicht indiziert. Eine Hormonbehandlung würde lediglich eine Pseudopubertas praecox herbeiführen. Wie wir vom adrenogenitalen Syndrom wissen, wird damit jedoch die endgültige Penisgröße jenseits der Pubertät nicht beeinflußt.

Dr. med. *Dietrich Knorr,* Univ.-Kinderklinik, München, 15, Lindwurmstr. 4

Frage 19: Gibt es eine verläßliche Erfahrung darüber, wie lange der BCG-Impfschutz bei einem Säugling anhält? Es handelt sich um einen 7 Monate alten, offenbar völlig gesunden Säugling, der bei seinen Eltern lebt (Vater 26 Jahre alt, invalidisiert wegen kavernöser Lungentuberkulose und Mutter ebenfalls tuberkulös mit Kaverne). Eine Interruptio wurde seinerzeit ärztlicherseits abgelehnt. Wenn auch die Eltern sich z. Z. subjektiv nicht krank fühlen und fieberfrei sind, halte ich die Umwelt des Säuglings doch für höchst gefährlich, oder kann man sich tatsächlich vorbehaltlos auf den Impfschutz verlassen?

Antwort: Da es bei der Tuberkulose keine echte erworbene Immunität gibt, sondern nur eine Durchseuchungsresistenz der Infizierten, so kann man sich auch bei der **BCG-Schutzimpfung** niemals vorbehaltlos auf den Impfschutz verlassen. Immerhin hat sich diese Impfung bestens bewährt, weil sie in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei den Geimpften Generalisationen (Miliartbk, Meningitis) verhindert. Dieser Schutz dauert so lange an, wie das Kind tuberkulinpositiv ist. Es sei daran erinnert, daß nur sicher tuberkulinnegative Kinder (bis zu 50—100 T.E. intrakutan) geimpft werden dürfen und daß der Schutz erst wirksam wird, wenn die Tuberkulinempfindlichkeit eingetreten ist, was 12 Wochen nach der Impfung geprüft werden soll. Bis dahin müssen die Kinder von der Infektionsquelle getrennt werden.

Prof. Dr. med. *G. Weber,* Univ.-Kinderpoliklinik, München, 15, Pettenkoferstr. 8a

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus dem Sanatorium Eberbach (Chefarzt: Prof. Dr. med. *K. Schlapper*)

Lungentuberkulose

von KURT SCHLAPPER und WERNER STOCKER

Bei der **Chemotherapie** ist nach wie vor die Resistenzfrage von ausschlaggebender Wichtigkeit, wenn auch für manche Autoren (z. B. *Freerksen*) die Bedeutung dieser Frage zweitrangig ist. Domagk setzt sich mit der **Resistenzfrage** in einer Arbeit des „Tbk-Arzt“ auseinander und macht genaue therapeutische Vorschläge bei Eintritt und zur Vermeidung der verschiedenen Resistenzen.

Seri schließt aus seinen Tierversuchen, daß die **spezifische Immunität** des Organismus bei einer Infektion mit gemischter Population die resistenten Bakterien zurückhält und dadurch das Auftreten einer primären Resistenz verhindert. Dagegen besteht bei Fehlen der Immunität die Wahrscheinlichkeit einer primären Resistenz. Demnach würde das Auftreten einer primären Resistenz neben anderen Ursachen von der spezifischen Tbk-Immunität abhängen.

Nach Storey schneidet die **Kombination INH-PAS** in ihren Resultaten wesentlich besser ab als INH-Cycloserin. Außerdem war die Cycloserinbehandlung mit einem wesentlich größeren Prozentsatz von Komplikationen belastet.

Müller empfiehlt, bei **intravenösen PAS-Infusionen** gleich INH zuzusetzen. Er hat seine Erfolge gegenüber der oralen Anwendung verbessern können. Natürlich ist das Alter der Tbk-Veränderung von ausschlaggebender Bedeutung. Während Freerksen entsprechend seinen Versuchen in vitro und beim Tiere sich nicht von der guten Wirkung der **PAS** überzeugen konnte (Vortrag Ges. SW-Dtsch. Tbk-Ärzte Bad Dürkheim 5/60) tritt Riche für die Anwendung von PAS ein. R. hat jedoch bei 50% seiner PAS-Patienten keine Spur von PAS im Urin nachweisen können, es war also „PAS-Therapie ohne PAS“. R. glaubt, daß die Auswahl des geeigneten PAS-Präparates ausschlaggebend ist.

Luntz u. a. geben einen neuen, nicht komplizierten **Test zum PAS-Nachweis im Urin** bekannt.

Bartmann u. Massmann haben sehr interessante Untersuchungen über den **Blutspiegel des INH** angestellt. Danach bleibt der Abbau des INH individuell konstant, die Werte schwanken aber von Person zu Person um das 40fache. Zugabe von 4 g PAS erhöhte in der Regel den INH-Spiegel, im Durchschnitt nach 4 Stunden auf das Doppelte.

Die ambulante Chemotherapie krankt ja an der Ungewißheit, ob der Patient wirklich das Medikament regelmäßig nimmt. Deuschle u. a. geben eine recht einleuchtende Methode an. Sie setzten INH-Tabletten z. B. Riboflavin zu, wodurch eine leicht festzustellende Verfärbung des Urins eintritt.

Seri berichtet über **„Antituberkulotika zweiten Ranges“**, worunter er Cycloserin, Pyrazinamid und Viomycin versteht. Nach Verf. ist Cycloserin in der Lage, das Eintreten der Resistenz 2—3 Monate, Pyrazinamid 1—2 und Viomycin 2—4 Monate zurückzuhalten.

Humphrey u. a. betonen die gute Wirkung der nach Abschluß der stationären noch **ambulant fortgesetzten Chemotherapie.**

Bartmann studiert die **Kreuzresistenz zwischen α-Äthylthioisonicotinamid (1314 Th) und Conteben.** Resistenz gegen 1314 Th kann durch Kombination mit Thiosemikarbazon nicht verzögert werden. Bei Eintritt einer Resistenz gegenüber Thiosemikarbazon besteht kaum noch die Möglichkeit, 1314 Th mit Erfolg anzuwenden.

Kesztele behandelte 13 Patienten mit verschiedenen **Tuberkulose**formen und gleichzeitigen **extrapleuralen Karzinomen.** Bei frühem Beginn der tuberkulostatischen Behandlung konnte, unabhängig von der Tuberkuloseform in 7 Fällen eine günstige Beeinflussung der Tuberkulose erzielt werden. Strahlentherapie wirkte sich auf die Lungentuberkulose nicht nachteilig aus.

Über den seltenen Fall der **Ausheilung einer kavernösen Lungen-Tbk** (mit 98 g SM und 67,5 g INH) **während einer Krebskachexie** bei einem 56j. Mann berichtet Favez. Die Heilung wurde durch Obduktion bestätigt.

Brednow bestätigt die Erfahrung, daß nur durch tuberkulostatische Therapie **frische Kavernen** schnell und vollständig heilen können, länger bestehende und Tertiärkavernen jedoch schwer und unvollständig. Auch Br. betont die Notwendigkeit lang dauernder tuberkulostatischer Nachbehandlung.

Raffel u. a. konnten bei der Anwendung von **Chlorpromazin** bei künstlich infizierten Mäusen und Affen keinen therapeutischen Effekt erzielen.

Degen wirft die Frage auf, ob durch die Verabreichung der **Tuberkulostatika Nierenschäden** entstehen können. Mit dem Phenolrottest war bei 2 von 27 Patienten ein Nierenschaden nicht mit Sicherheit auszuschließen. Ein klarer Beweis konnte jedoch nicht erbracht werden. Durch die Versuchsordnung konnte eine medikamentöse Nierenschädigung nicht mit Sicherheit von einer durch interkurrente Erkrankung (z. B. Angina) oder durch die Tbk selbst entstandenen unterschieden werden. Außerdem war die Nierenfunktion vor der Erkrankung nicht bekannt.

Bartmann hat in sehr interessanten Versuchen an Mäusen eine Klärung der besseren **Ergebnisse der kombinierten gegenüber der Behandlung mit INH allein** herbeizuführen versucht. Als Ursache für die besseren therapeutischen Erfolge stellt er Wirkungssteigerung und Resistenzverzögerung heraus. Als Kriterium diente die Zahl von TB, die sich aus Milz und Lunge nach verschiedenen Behandlungszeiten züchten ließen. Die maximale Wirkung ergab sich mit einer Dosierung von 10 mg/kg INH, die auch bei Steigerung bis zu 80 mg/kg nicht erhöht werden

konnte. Die Kombination von INH mit 200—300 mg/kg SM war jedoch der alleinigen INH-Therapie stets überlegen, die Keimzahl betrug zwischen 0,5 und 10% der bei Behandlung mit INH allein ermittelten. Diese Überlegenheit wurde auch bei bleibender Sensibilität beobachtet, beruht also nicht nur auf einer verzögerten Resistenzentwicklung. Außerdem hatte die kontinuierliche Therapie bessere Ergebnisse als die intermittierende.

Kracht u. a. infizierten Meerschweinchen mit **INH resistenten TB.** Die Virulenzschädigung zeigt sich in einem milderen Verlauf der Tbk, geringerem Organbefall, auffälligerem Fehlen exsudativer Veränderungen und Neigung zur Spontanheilung. Diese Tbk-Form unterscheidet sich also gegenüber der mit sensiblen, d. h. vollvirulenten TB erzeugten Tbk in qualitativer und quantitativer Hinsicht.

Hertwig u. a. fanden einen guten Erfolg mit **Nicoteben.** Sie treten für eine Langzeitbehandlung von mindestens 1 Jahr ein.

Wie bei anderen Mitteln sprechen frische Tbk besser an als alte, durch Kombination mit SM konnten die Ergebnisse verbessert werden. Als Nebenerscheinungen wurden Magen-Darm-Symptome und neurale Erscheinungen beobachtet, die jedoch nur in Einzelfällen zum Absetzen des Medikaments zwangen.

Benda u. a. betonen die Wirksamkeit des **Cycloserin,** besonders bei frischen Fällen.

Trocmé tritt für **Pneubehandlung** in Verbindung mit gleichzeitiger **Chemotherapie** ein. *(Domagk:* Dtsch. Tbk Gesellschaft Wiesbaden, Okt. 1948).

Iwainsky u. a. haben beim Studium des **INH-Abbaus** gefunden, daß nur etwa 55% der Kranken einen normalen INH-Abbau zeigen, 45% dagegen als „Inaktivierer" anzusprechen sind.

Die Höhe des ausgeschiedenen freien INH ist von der resorbierten Menge weitgehend unabhängig. Bei Wiederholungskuren stellten Verff. eine Zunahme der Inaktivierer fest. Die sehr lehrreichen Ausführungen müssen im Original nachgelesen werden.

Mori u. Yasuno (s. vor. Ref.) hatten auf die Möglichkeit **kanzerogener Wirkung des INH** aufmerksam gemacht.

Nach Wolfart reichen die bislang experimentell gewonnenen Untersuchungsergebnisse nicht aus, das INH mit einem solchen Odium zu belasten. Wenn bei einem früher tuberkulös Gewesenen jetzt wirklich häufiger ein peripherer Lungenkrebs gefunden wird, so ist wohl in erster Linie an einen Narbenkrebs zu denken. Da jedoch die **Möglichkeit der kanzerogenen Wirkung** nicht ganz von der Hand zu weisen ist, sind systematisch experimentelle Untersuchungen zur endgültigen Klärung dringend notwendig.

Brunner kommt nach Untersuchung von 21 Fällen exzidierter und histologisch nachgewiesener **BCG-Lymphome** zu folgenden Ergebnissen. Es bestand eine hohe familiäre Tbk-Belastung. Häufige interkurrente Erkrankungen in der Zeit kurz nach der Impfung. Verstärkte Tuberkulinallergie. Häufige Drüsenkomplikationen im Säuglings- und Kleinkindalter. Histologisch typisches Bild einer exsudativ-käsigen Lymphknotentbk. Im direkten Ausstrich 4mal TB, Kultur- und Tierversuch nur 1mal positiv. In keinem Falle kam es zur Entwicklung einer fortschreitenden Tbk, auch der lokale Verlauf war gutartig.

Szilágyi u. a. konnten die **Streptomycin-Wirkung** durch gleichzeitige **Histaminbehandlung** merklich verstärken.

Die **Hormontherapie** hat weiterhin an Interesse gewonnen.

Schwabe hat in sehr interessanten Versuchen nachgewiesen, daß die früheren, sich häufig widersprechenden experimentellen Ergebnisse einmal auf einer Überdosierung des Cortisons, weiterhin auf den Zeitpunkt im Hinblick auf die erfolgte Infektion zurückzuführen sind.

Die zusätzliche Therapie mit Kortikosteroiden wird nach allgemeiner Erfahrung für erforderlich gehalten bei schweren toxischen Formen, wenn die bisherige Chemotherapie keinen genügenden Erfolg zeigte, eine absolute Indikation ist bei Miliartbk, käsig-pneumonischer Form, Pleuritis exsudativa und Meningitis vorhanden. SM-Schutz ist conditio sine qua non. Bei Gravidität besonders strenge Indikationsstellung, da bei Anwendung in den ersten 3 Monaten fetale Mißbildungen beobachtet wurden. Latenter oder manifester Diabetes ist vor Beginn der Therapie auszuschließen.

Baldamus u. a. wandten bei gleicher Indikation **Delta-Butazolidin** (maximal 6 Dragées — 300 mg Butazolidin + 7,5 mg Prednison) an. Die Erfolge waren denen bei Kortikosteroiden gleichwertig, der Vorteil liegt in der niedrigen Dosierung. Die gleichen Autoren berichten über einen hohen Prozentsatz von Sequestrierungen, wonach eine eindeutige klinische Besserung eintrat.

Kesztele fand die Wirkung der **Kortikosteroide bei der Alterstbk** nicht so eindeutig.

Bäumer u. a. fanden nach Prednison neben den bekannten **Nebenwirkungen** (*Cushing,* Komedonen, Tremor, vermehrte Infektanfälligkeit, Schweißausbrüche, Herzbeschwerden, blau-rote Striae, depressive Verstimmungen) mehrfach bretthartc Ödeme, Gesichtsröte und Ekg-Veränderungen.

Vojtek betont die Wichtigkeit einer eingehenden und genügend langen **Chemotherapie bei der kindlichen Lungentbk,** weil dadurch Zahl und Art der Rezidive am besten vermieden werden können.

Die Diagnostik, insbesondere die **Differentialdiagnostik** nimmt wegen der wachsenden Bedeutung einen breiten Rahmen ein.

Courvoisier u. a., Webster, Coronini u. a., Bruce u. a., Mészáros u. a., Sauer u. a., beschreiben sehr interessante und schwierig zu diagnostizierende Einzelfälle, die nachzulesen lohnt.

Staritschow fand eine Atelektase, die durch **Obturation eines Bronchus durch Bronchialsteine** verursacht war. Da der Zustand bis zur Entdeckung schon längere Zeit bestand, kam nur noch Resektion in Frage.

Bosher u. a. haben 17 **Zwerchfellhernien mit Strangulation** zusammengestellt, die zunächst an einen Spannungspneu denken ließen.

Wurm hebt die praktische Bedeutung der **Stadieneinteilung des M. Boeck** für Diagnose, Therapie, Prognose und Begutachtung hervor.

Reinhardt beschreibt klein-fleckig-netzförmige Verschattungen bei Lungenröntgenbildern, die differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen können. Es handelt sich um eine **Periarteriitis nodosa.**

In einer großangelegten Arbeit geht Ph. Schwartz auf das Problem **Lungen-Ca und -Tbk** ein.

Golding teilt das Bild eines **überzähligen Bronchus** und Segment mit.

Hartweg gibt das Thoraxröntgenbild bei **chronischen Leukosen** wieder. Er macht auf die pneumonische und interstitielle Grundform aufmerksam, auch kommen Mischformen vor, die differentialdiagnostisch häufig große Schwierigkeiten machen.

Bolt u. Rink haben eine sehr instruktive Arbeit über die **terminale Lungenstrombahn** geschrieben, die im Original nachgelesen zu werden verdient.

Schumann u. a. schreiben der **Seroreaktion nach Knüchel** keine differentialdiagnostische Bedeutung zwischen Tbk und Ca zu, betonen jedoch den prognostischen Wert.

Ekblom u. a. stellen fest, daß die **Erkrankungen an Tbk in Irrenanstalten** gegenüber früher zwar merklich zurückgegangen, aber immer noch deutlich höher sind als bei der übrigen Bevölkerung, auch die Mortalität war höher. Weibliche Schizophrene zeigten eine höhere Sterblichkeitsziffer als andere Insassen, während bei den Männern kein Unterschied nachzuweisen war. Mangelhafte Nahrungsaufnahme bedingte nur bei den Männern eine auffallende Befundverschlimmerung, bei den Frauen kaum. Die Hospitalisation als solche hatte bei den Frauen einen ungünstigeren Einfluß auf die Mortalität.

Schmitz u. a. beobachteten 87 Fälle, die zwar keine besonderen Zeichen von Progredienz aufwiesen, aber auch nicht als stabilisiert gelten konnten. Sie betonen die Schwierigkeit der Prognosestellung bei derartigen Kranken und weisen auf die hygienische Bedeutung bei evtl. Entlassung hin.

Cogo u. a. fanden bei einer **Grippeepidemie in einer Heilstätte** den gleichen Prozentsatz an Erkrankungen wie außerhalb, jedoch war die Zahl der Komplikationen höher, auch konnte bei 12% eine Reaktivierung oder Verschlechterung gefunden werden.

Favez stellte bei einer Schwester, die 8 Jahre in der Heilstätte ohne Schaden gearbeitet hatte, bei einer Wiederimpfung gegen Pocken eine auf einer **Superinfektion** beruhende Lungentbk fest.

Neumann tritt mit Recht dafür ein, eine **Pleuritis exsudativa** nach Möglichkeit 10 Jahre zu überwachen und in der Umgebung nach einer Infektionsquelle zu forschen.

Fickel hat die **Weltliteratur über die chemische Langzeitbehandlung** zusammengestellt. Nach seinen Ergebnissen kommt die nur ambulante Chemotherapie für unsere deutschen Verhältnisse wohl nur in Ausnahmefällen in Frage. Bei einsichtsvollen Kranken insbes. leichten Berufsgruppen kann nach halbjähriger stationärer Behandlung (Entseuchung und Rückbildung des Befundes vorausgesetzt) auf ambulante Chemotherapie übergegangen werden.

Alling u. a. haben 564 Kranke **15 Jahre lang** (vom Datum der Diagnosestellung an gerechnet) genau **beobachtet.** Die sehr interessanten Ausführungen müssen im Original nachgelesen werden.

Hopf bemängelt die **Statistik mancher Gesundheitsämter,** welche inaktive Fälle zu lange als „geschlossene aktive" führen. Auf diese Weise wird die notwendige Überwachung der wirklich Aktiven erschwert. Er tritt für die jährliche Röntgenreihenuntersuchung ein *(Schrag).*

Van Zwangenberg betont die Abhängigkeit der Zahl an Infektionen von der Menge der ausgehusteten TB.

Galinsky u. a. konnten die Zahl der **Kurabbrüche** gegen ärztlichen Rat durch enge Zusammenarbeit zwischen Krankenhaus, häuslicher Pflege, ärztl. Betreuung und dem öffentlichen Gesundheitsdienst von 24,3 auf 9,5% senken. Bezeichnend ist, daß 47,8% der kurabbrechenden Patienten offen waren.

Eckley u. a. treten für eine intensive **Psychotherapie in den Heilstätten** ein, da bei 3 von 5 Kranken persönliche Schwierigkeiten den Heilungsverlauf stören.

U. Bauer schreibt den **nervalen Reaktionshemmungen und -steigerungen** für den Ablauf der Tbk-Schübe einen entscheidenden Einfluß zu. Durch Messungen mit dem Chronaximeter konnte er die Auswirkung von operativen Eingriffen, sekundären Erkrankungen usw. nachweisen und für die Aktivitätsdiagnose verwenden. Er betont die Bedeutung der absoluten Ruhekur.

Eckhardt tritt für die **BCG-Impfung** auch bei jungen Frühgeborenen ein. Bei einer großen Zahl konnte er sich von der guten Wirkung (92,9% positiver Impferfolg) und der Unschädlichkeit überzeugen.

Über den **Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und Auftreten einer Tbk** bzw. eines Rezidivs hat Göttsching nachgewiesen, daß nicht die Art und Schwere der Arbeit an sich, sondern das Verhältnis des einzelnen zu seiner Tätigkeit eine ausschlaggebende Rolle spielt. Sozialpsychologische Faktoren erfordern bei der Betrachtung des Verhältnisses des Kranken zu seiner Arbeit vermehrte Beachtung. Er schätzt nach seinen Erfahrungen die Zahl der für eine Umschulung in Betracht kommenden Tuberkulösen auf 2—3%.

Roque betont die Wichtigkeit der **Frühdiagnose** der ersten Tbk-Anzeichen (z. B. Pleuritis) vor der Ausbildung von spezifischen Infiltraten. Bei diesen Fällen konnte er durch intensive Chemotherapie in 1 Monat einen vollkommenen Rückgang erzielen.

Nach Simon muß mit einem vermehrten Auftreten der **Primärtbk im frühen Erwachsenenalter** gerechnet werden. Im Kleinkindalter kommt es bei der lymphadenobronchogenen Form eher zur Atelektase mit intensiver Verschattung des Segments, im späteren Lebensalter zur feinfleckig segmental angeordneten Streuungstbk. Im ersteren Fall ist Resektion, im zweiten intensive Chemotherapie zu empfehlen.

Stein u. a. stellen die diagnostische Bedeutung der **Tuberkulinreaktion** heraus, die sie als einen Eckstein in der Tbk-Kontrolle bezeichnen.

Holm u. a. haben 1379 Kranke bezüglich der **Rezidivgefahr** beobachtet. 693 blieben ohne subjektiv feststellbare Krankheitserscheinungen, obwohl bei 66 ein deutliches Wiederaufflackern festgestellt werden konnte. Sie betonen die Wichtigkeit der Röntgenkontrolle.

Kreuser beschreibt einen sehr lehrreichen Fall von **Infektion eines Tierarztes mit Geflügel-TB.** Dieser Ansteckungsart muß (bes. nach den Erfahrungen von *Meyn)* vermehrt Beachtung geschenkt werden.

Pfaffenberg fordert eine häufigere **Röntgenkontrolle der Diabetiker,** um die Tbk im Anfangsstadium entdecken zu können. Wegen der gesteigerten Tbk-Morbidität und der größeren Bedeutung auch geringer Befunde gegenüber Stoffwechselgesunden ist diese Anregung nur zu unterstreichen.

Terris u. a. geben eine **sozial-ökonomische Studie über Tbk-Sterblichkeit** die im Original nachgelesen werden muß.

Valentin u. a. berichten über Prüfungsuntersuchungen von Lunge, Herz und Kreislauf während **Arbeitsbelastungen,** die für Begutachtungen im Rahmen der Rehabilitation von Wichtigkeit sind.

Nach den reichen Erfahrungen von Weingärtner spielen **verkäsende Prozesse am Primärkomplex** eine besondere Rolle bei der **Entstehung der tbk Meningitis.** Die Kombination mit Miliartbk wird weniger als früher beobachtet, die Spätmeningitis ist häufiger als vor 10 Jahren.

Lowys betont die Notwendigkeit einer **umfassenden Behandlung tbk Kinder in Heilstätten** (Bewegungstherapie, Schule, Belastungen usw.).

Zenker bestätigt die Ansicht, daß bei exsudativen, zur Einschmelzung neigenden Tbk-Kranken jede **Sonnenbestrahlung** kontraindiziert ist, bei produktiv-zirrhotischen Formen sah er bei dosierter Bestrahlung positive Impulse.

Levendel u. a. beschäftigen sich mit den an Halluzination grenzenden **Tagträumen von Lungenkranken,** die sie mit dem paranoiden Syndrom und den auch beim normalen Menschen vorkommenden Formen von paranoidem Charakter in Zusammenhang bringen.

Sauer beschreibt einen Lungen- und Kehlkopfbefund, den er als **Gestose des Respirationstraktus während der Gravidität** deutet.

Ganguin stellt das Fehlen einer einheitlichen Linie für die **Begutachtung der bovinen Tbk** heraus.

Jesiotr bestätigte die allgemeine Auffassung, daß durch das Austragen einer **Gravidität** im allgemeinen keine Verschlechterung des tbk Lungenbefundes eintritt.

Über die **Führung des Lungenkranken während der stationären Behandlung** ist ein Kolloquium unter der Leitung von Lohrbacher erschienen, welches die „Schwierigkeiten und Möglichkeiten" dieses Problems aufzeigt.

Vasquez u. a. teilen die **Infektionsmöglichkeiten von Kindern durch TB-haltigen** Urin mit. Die Ausführungen sind nicht sehr überzeugend.

Von 155 ehemals offenen Lungentuberkulösen, bei denen Sputumkonversion und Kavernenschwund eingetreten war, konnten Hollander u. a. 88 Patienten, nachdem sie einem „intensiven **Rehabilitationsprogramm"** (Atemübungen, Gymnastik, Umschulung) unterworfen worden waren, einer geregelten Arbeit zuführen. Bei denen, die nicht in den Arbeitsprozeß eingegliedert werden konnten, waren solche Patienten, die teilweise jenseits des 6. Dezenniums standen, solche, bei denen die Tuberkulose exazerbierte oder die später starben; einige davon waren Alkoholiker.

Hasenhüttl stellte **Blutdruckmessungen** an 750 Lungentuberkulösen an. Er teilte die Patienten in 3 Gruppen ein: Bei 299 Patienten mit Minimalbefunden entsprachen die Werte der allgemeinen Erwartung, bei 203 Patienten mit exsudativ-ulzerösen Prozessen bestand Hypotonie als Wirkung des Tuberkulotoxins; bei dem Rest mit länger bestehenden Prozessen mit Zirrhose wurde eine Zunahme der Werte über 145 mm Hg systolisch fest-

gestellt — entsprechend auch der Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf.

Die Bedeutung der **Lungenfunktionsprüfungen** bei der Tuberkulose hebt B u c h e r hervor. Schwere Störungen der Lungenfunktion, wie sie besonders nach abgeschlossener verschwarteter Pnth.-Behandlung und Phrenikus-Exhairese auftreten, führen zur respiratorischen Insuffizienz, d. i. eine verminderte Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, die evtl. mit einer erhöhten Kohlensäurespannung kombiniert ist. Lungenfunktionsprüfungen und klinische Untersuchungen zeigen, daß vor allem jene Tuberkulösen dyspnoisch sind, die eine unspezifische chronische Bronchitis aufweisen. Die Bestimmung der Vitalkapazität allein ist ungenügend. Die gesamte Pneumometrie, insbes. auch Blutgasanalysen, ist zur Abklärung der respiratorischen Insuffizienz heranzuziehen.

Nach M a r t i n u. a., die die **Lungenfunktion nach intrathorakalen Eingriffen** überprüften, ist die zusätzliche Einbuße an Atemfunktion bei schon präoperativ stark abweichendem Ausgangswert gering. Es kommt also in solchen Fällen weniger auf die Ausdehnung des Eingriffes an.

Ergebnisse neuerer **Lungenfunktionsuntersuchungen im Kindesalter** gibt R e n o v a n z bekannt. Mit Hilfe der unblutigen Methoden der CO_2-Druckmessung der Alveolarluft mit dem URAS und der arteriellen O_2-Sättigungs-Bestimmung mit dem Cyklopen sind fortlaufende Registrierungen des Gaswechsels möglich. In geeigneten Fällen können darüber hinaus Aussagen über Gaswechselstörungen gemacht werden.

Mit der von *Bolt, Forssmann* u. *Rink* entwickelten **selektiven Angiographie** ist, nach G r i l l, ein Lungenprozeß in seiner gesamten Ausdehnung und seinem Schweregrad zu erfassen. Es bestehen im selektiven Angiogramm nur dort Veränderungen, wo der intrapulmonale Prozeß zu Parenchymdestruktionen geführt hat.

S c h o l t z e u. a. untersuchten 46 Pat. mit ausgedehnter chronischer Lungentuberkulose vor und nach Durchführung einer selektiven Lungenangiographie neurologisch und hirnelektrisch auf **latente Hirnfunktionsstörungen.** Bei 8 Patienten mit präangiographisch-normalem EEG ließen sich nach der Angiographie hirnelektrische Veränderungen in Form einer Verlangsamung nachweisen, bei 2 Pat., die präangiographisch ein leicht pathologisches Hirnstrombild hatten, verstärkte sich der Befund. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Angiographie zeigte sich eine Tendenz zur Normalisierung oder zur Annäherung an die Ausgangskurve. Neurologisch war prä- und postangiographisch derselbe Befund zu erheben.

In einem Beitrag zur **Entstehung der Tuberkulose der Lungenspitzen und des Frühinfiltrates** mit Demonstration einiger typischer Krankheitsfälle betont S i m o n, daß neben ausgesprochen hämatogener und lymphadenobronchogener Entwicklung dieser zwei Tuberkuloseformen ein gemeinsames Auftreten von hämatogenen und bronchogenen Formen möglich und gar nicht so selten ist. Ein bedenklicher Faktor bei der hämatogenen Form ist ihr zumeist doppelseitiges Auftreten.

Bei ihren **bronchoskopischen und bronchographischen Untersuchungen nach exsudativer Pleuritis** bei Lungentuberkulose fanden P a l v a u. a., daß Bronchialveränderungen im allgemeinen bei Lungentuberkulösen mit begleitender exsudativer Pleuritis häufiger sind als bei solchen ohne Pleuritis.

Nach Erörterung der im einzelnen möglichen Ursachen von **Hämoptysen** berichten H o f f m a n n u. a. über 188 Patienten, die wegen Bluthustens zur poliklinischen Untersuchung eingewiesen worden waren. Die Hämoptysen waren bedingt durch: eine kardiovaskuläre Störung, unspezifisch-entzündlich, Tuberkulose, Tumoren, Fremdkörper. Die Blutungsursache konnte bei 12,1% nicht geklärt werden. Verff. schildern dann ihr diagnostisches Vorgehen, in dem neben eingehender Rö.-Untersuchung Bronchoskopie und Bronchographie, je nach Lage des Falles, eingesetzt werden.

G o l l u. a. stellten Untersuchungen über die **Aktivität der Serum-Transaminasen** bei 50 aktiv Lungentuberkulösen an. Sie fanden bei Patienten mit schweren, progredienten und exsudativen Formen der Lungentuberkulose erhöhte Transaminasewerte, bei Pat. mit schwersten und infausten Tuberkuloseformen dagegen nicht. Verff. schließen daraus, daß die Erhöhung der Transaminase-Aktivität von Form und Verlauf der Erkrankung sowie der biologischen Abwehrlage des Organismus abzuhängen scheint und nicht durch Gewebsnekrosen bedingt ist.

Nach R e n o v a n z, der 15 mongoloide Kinder und Jugendliche, die an einer manifesten Tuberkulose erkrankt waren, sah, ist die **Kombination Mongolismus-Tuberkulose** durchaus nicht selten. Mit fortschreitendem Alter wurden die schweren Formen, insbes. hämatogene Streuungen, häufiger gesehen.

B a s s e r m a n n, der 11 lungentuberkulöse Patienten, bei denen eine **Virus-Hepatitis** aufgetreten war, behandelte, befürwortet die konsequente Frühbehandlung mit Prednison oder Prednisolon. Ein ungünstiger Einfluß auf die Lungentuberkulose wurde nicht festgestellt.

Über **Leberveränderungen durch Tuberkulose** liegen interessante Untersuchungen von K u n t z vor, die im Original nachgelesen werden müssen. Verf. betont im besonderen, daß bei Tuberkulosekranken vor und im Verlauf der tuberkulostatischen Behandlung die Leber hinsichtlich ihrer Funktion untersucht und gegebenenfalls behandelt werden sollte.

S t e i n, der 600 **Tuberkulosekranke elektrokardiographisch untersuchte** und über mehrere Monate kontrollierte, fand 77mal die Zeichen einer entzündlich-toxischen Myokardschädigung, besonders bei Patienten mit positivem Tuberkelbakteriennachweis. Ein Zusammenhang zwischen Ausdehnung und Aktivität der Tuberkulose und Herzschädigung wurde nicht gesehen. Herzmuskelveränderungen bei Tuberkulose sind Ausdruck eines allergisch-hyperergischen Geschehens. Das klinische Bild reicht von uncharakteristischen Herzbeschwerden bis zu gelegentlichen stenokardischen Anfällen.

Nach S c h o l t z e u. a. gelingt mittels der röntgenologischen **Segmentdiagnostik der umschriebenen Lungentuberkulose,** Schichtuntersuchung in mehreren Ebenen, Bronchographie und selektiver Lungenangiographie, die röntgenologische Analyse der einzelnen Lungensegmente. Beginnende postprimäre Prozesse, Kavernen und Tuberkulome liegen in den Segmenten 1, 2 und 6, die Folgen der Lymphknotenkompression und -perforation in den Segementen 3, 4, 5, 6 sowie 2.

Nach B e r k s o n u. a. sind **stereoskopische Thoraxaufnahmen** den gebräuchlichen Übersichtsaufnahmen überlegen. Gerade bei „zweifelhaften" Befunden konnten kavernöse Prozesse mit größerer Sicherheit verifiziert oder ausgeschlossen werden.

Nach N e u m a n n, von dem eingehende Studien über **Röntgenreihenuntersuchungen** (RRU) **und Strahlengefährdung im Schul- und Erwachsenenalter** gemacht wurden, kann auf die RRU 10—14jähriger verzichtet werden. Die medizinisch indizierte Lungendiagnostik darf und kann ohne Bedenken hinsichtlich somatischer oder genetischer Schäden durchgeführt werden. Lehrpersonen müssen regelmäßig in ein- höchstens zweijährigen Zeitabständen untersucht werden.

B r ü c k n e r berichtet über einen **Strahlenschutzschirm für Thoraxaufnahmen bei Kindern.** Ein an einem zweigliedrigen beweglichen Tragarm, der an einer Säule des Lungenstativs befestigt wird, aufzuhängender Bleigummibeutel mit Fenster am Thorax erlaubt optimale Bleiabdeckung und setzt dadurch die Gonadendosis bei Thoraxaufnahmen an hängenden kleinen Patienten, selbst Säuglingen, erheblich herab.

Nach den Untersuchungen von D i e t r i c h s o n über **Tuberkulose und Schirmbilduntersuchungen bei der norwegischen Armee** und Vergleichen mit den entsprechenden Untersuchungen bei Militärpersonal anderer Länder sind RRU in 6monatigen Zeitabständen zur Erfassung aktiver Tuberkulosen ausreichend.

99 lungentuberkulöse Patienten mit begleitenden **Bronchiektasen** wurden von C h o d k o w s k a u. a. untersucht. Bemerkenswert ist dabei, daß in einem einzigen Fall sich in der Bronchialwand keine tuberkulösen Veränderungen nachweisen ließen.

Über **bronchoskopische Untersuchungen** bei chronischer Bronchitis und Asthma und bronchographische bei Lungentuberkulösen während antibiotisch-chemischer Behandlung liegen Berichte von Stähle, Glynn u. Michaels vor. Einzelheiten der Methoden sowie der erhobenen morphologischen und funktionellen pathologischen Befunde müssen in den Originalarbeiten nachgelesen werden.

Nach einem Überblick über Entstehung, Lokalisation, Verhalten der atypischen Gefäße, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der **Lungensequestration** auf Grund der Literatur berichten Baumgartl u. a. über sechs typische Sequestrationen aus eigenem Krankengut. Lungensequestrationen sind hauptsächlich aus zwei Gründen klinisch von Bedeutung: 1. Da sie keinen Anschluß an das Bronchialsystem der normalen Lungen haben, staut sich Sekret in den Alveolen und begünstigt rezidivierende Entzündungen. 2. Sie werden von abnormen Gefäßen versorgt, die z. T. aus dem Bauchraum durch das Zwerchfell zu ihnen ziehen. Unkontrollierte Durchtrennung dieser Gefäße können zu tödlichen Blutungen führen. Verff. nehmen die Möglichkeit der Abszeßentstehung infolge Sequestration an.

Torriani u. a. unterwarfen 19 Patienten mit Hämoptoe einer **Schlaftherapie** mit Chlorpromazin+Barbituraten+Antihistaminika. Fünf davon starben innerhalb von 2 Monaten nach Therapiebeginn; von den übrigen stabilisierten sich einige erst durch operative Behandlung. Ein besonderer Vorteil resultiert aus dieser Behandlung nicht.

Chadourne u. a. berichten über tbk **Pyothorax** als Komplikation der Kollapstherapie und seine Behandlung. Spezifische Chemotherapie in situ ist ohne durchschlagenden Erfolg. Die lokale Behandlung hat sich wenig geändert. Die Hauptsache ist, prophylaktisch für die Wiederentfaltung der Lunge Sorge zu tragen. Vor der Chemotherapie dauerte die Heilung bei der Hälfte der intrapleuralen Pyothorazes und 66% der extrapleuralen (ohne Fistel) 7—12 Jahre.

Magnin u. a. berichten über 63 chirurg. behandelte **Pyopneumothorazes.** Wegen des Alters der Läsionen mußten bei 34 Patienten Plastiken gemacht werden, bei 3 Pneumonektomien, 2 Lobektomien. Die ideale Methode ist die Dekortikation, die aber bei zu lange dauernden Fällen oft technisch nicht durchführbar ist.

Bei einem **doppelseitigen Spontanpneumothorax** führten Adkins u. a. eine doppelseitige Thorakotomie durch. In der rechten Lungenspitze fanden Verff. eine rupturierte Emphysemblase, die sie resezierten. Links wurde kein Pleuradefekt gesehen. Nach Abreiben der viszeralen und parietalen Pleura bds. mit Stieltupfern und Instillation sterilen Talkums wurde eine Saugdrainage vorgenommen, woraufhin sich beide Lungen anlegten.

Razemon u. a. haben bei 159 Patienten **Lungenresektionen bei Anthrakotuberkulose und Silikotuberkulose** vorgenommen: Segmentektomien bis Pneumonektomien, je nach Lokalisation und Ausdehnung der Prozesse. Nach den Beobachtungen der Verff. können so tbk-kranke von Pneumokoniose oder Silikose befallene Bergarbeiter jetzt wirksam behandelt werden. 15—25% der Kranken können alleine durch medikamentöse Therapie gebessert werden, von den restlichen 75% können viele durch Resektionsbehandlung geheilt werden. Die besten Resultate werden erzielt, wenn der Kranke jüngeren Alters ist, wenn die Tbk jüngeren Datums und nicht sehr ausgedehnt ist, wenn die Pneumokoniose weniger dicht ist (Silikose ist schwerwiegender als Anthrakose), wenn vor der Operation ausgiebige Chemotherapie durchgeführt worden war und wenn die postoperative Beobachtung streng durchgeführt wird.

Mit dem Hinweis auf das erhöhte Operationsrisiko bei der **Resektionsbehandlung insulinbedürftiger Diabetiker** mit kavernöser Lungentuberkulose geben Pfaffenberg u. a. klinische Verlaufsbeobachtungen aus interner Sicht an 55 Kranken bekannt. Die Operationsmortalität betrug 36%, die Quote postoperativer Tuberkuloseschübe dagegen lag mit 17% hoch, die Zahl der Empyeme belief sich auf 6%. 76% der operierten Diabetiker waren aber nach Abschluß der Beobachtung — 2,2—4,1 Jahre — nicht mehr ansteckungsfähig und 67% arbeits- und berufsfähig. Verff. fordern eine genügend lange postoperative Heilstättenbehandlung, mindestens 6 Monate.

Einen kasuistischen Beitrag zur **Pneumonektomie im Kindes- und Jugendlichenalter** — Verff. hatten unter 107 Lungenresektionen 7 Pneumonektomien (6,5%) — geben Brügger u. a. Sie fordern strenge Indikationsstellung: Fehlbildungen, wie Waben- oder Zystenlunge, Nachweis von entzündlichen Veränderungen in der „destroyed lung". 5mal wurde die Indikation zur Pneumonektomie von vornherein gestellt. 2mal war eine Lappenresektion vorgesehen, infolge anatomischer Besonderheiten mußte eine Pneumonektomie vorgenommen werden. Im allgemeinen führen Verff. vor der Operation eine 6monatige strenge Ruhebehandlung, verbunden mit chemoantibiotischer Therapie, durch. Bei doppelseitigen Prozessen bevorzugen sie den intra- oder extrapleuralen Pneumothorax.

Auch Igini u. a., die **Lungenresektionen an 25 Kindern** zwischen 2 Jahren und 9 Monaten bis zu 15 Jahren vornahmen, sehen in diesem Eingriff ein „sicheres und wirksames Behandlungsverfahren für Kinder mit Lungentuberkulose". Die Mortalität betrug hier 8%

Yang berichtet über seine **Ergebnisse nach Lungenresektionen** (Segment- bis Pneumonektomie) an 348 Kranken. Bei 137 davon führte er gleichzeitig eine Thorakoplastik aus. Die Mortalität betrug bei der letzten Gruppe 3,6%, insgesamt bei allen 348 1,7%.

Norbäck u. a. sahen eine **lebensbedrohende Blutung nach Pulmektomie** bei einem 59j. Mann. Bei dem Pat. war wegen eines Prostatakarzinoms 3 Jahre lang eine Östrogenbehandlung durchgeführt worden. Nach 6 Tagen Östrogenkarenz wurde pulmektomiert. Als Ursache der Blutung — verschiedene andere Möglichkeiten werden diskutiert — sehen Verff. den Östrogentiterfall an. Zumindest nehmen Verff. an, daß dieser eine wesentliche Rolle für die Blutung in diesem Fall gespielt hatte, zumal ein späterer, ebenso großer oder größerer Eingriff, wobei keine Östrogenkarenz vorausgegangen war, von keiner bemerkenswerten Blutung gefolgt war.

Pyle u. a. betonen die **Bedeutung der Chemotherapie bei der Resektionsbehandlung** der Lungentuberkulose. Nach den Beobachtungen der Verff. an 358 lungenresezierten Patienten hängt der Grad des Erfolges mit gewissenhafter chemisch-antibiotischer Vor- und Nachbehandlung direkt zusammen.

Über seine Versuche und experimentelle Technik der **Reimplantation von Lungenlappen** berichtet Huggins. 16 Hunden wurde der linke Lungenunterlappen entfernt und wieder implantiert. 7 Hunde überlebten den Eingriff.

Schrifttum: Adkins, P. C. u. Smyth, N. P. D.: Dis. Chest, 37 (1960), 6. — Alling, D. W. u. Bosworth, E. B.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 6, S. 839—849. — Bäumer, A., Menkhaus, G., Birk, G. u. Portheine, H.: Med. Welt (1960), 19, S. 1034—1038. — Baldamus, U. u. Ewert, E. G.: Ther. d. Gegenw. (1960), 5, S. 221—228. — Baldamus, U. u. Ewert, E. G.: Beitr. Klin. Tuberk., 123 (1960), S. 1—20. — Bartmann, K.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 251—264. — Bartmann, K. u. Massmann, W.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 239—250. — Bartmann, K.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 8, S. 525—529. — Bassermann, F. J.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 6, S. 351—353. — Baumgartl, F. u. Gremmel, H.: Thoraxchirurgie, 7 (1960), 6, S. 547 bis 559. — Bauer, U.: Acta tuberc. scand., 37 (1959), 4, S. 273. — Benda, R., Lotte, A. u. Frey, N.: Rev. Tuberc., 24 (1960), 4, S. 461—502. — Berkson, J., Good, C. A., Carr, D. T. u. Bruwer, A. J.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 5, S. 660—665. — Bolt, W. u. Rink, H.: Fortschr. Röntgenstr., 93 (1960), 1, S. 21—37. — Bosher, L. H. u. a.: Dis. Chest, 37 (1960), 5, S. 504. — Brednow, W.: Med. Klin., 55 (1960), 17, S. 684—688 u. S. 713—719. — Brückner, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), 25, S. 1325. — Brügger, H., Doesel, H. u. König, P.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 77—93. — Bruce, T., Dahlström, G. u. Uggla, L.-G.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 3—4, S. 261—266. — Brunner, Kurt: Schweiz. Z. Tuberk., 17 (1960), 2, S. 121 bis 149. — Bucher, U.: Praxis, 49 (1960), 12, S. 290—292. — Chadourne u. a.: Rev. tuberc. pneumol., 24, 1, S. 2—21. — Chodkowska, St. u. Pawlicka, L.: Gruźlica, 27 (1959), S. 763—773. — Cogo, L., Caziani, E. u. Vergani, F.: Riv. pat. Clin. Tuberc., 32 (1959), S. 695—697. — Coronini, C., Kovac, W. u. Salzer, G.: Wien. klin. Wschr., 72 (1960), 29, S. 532—536. — Courvoisier, B., Fasel, J., Vernet, A. u. Berthoud, E.: J. suisse méd., 90 (1960), 33, S. 870. — Degen, R.: Z. Tuberk., 115 (1960), 1/2, S. 60—65. — Deuschle, K. W., Jordahl, C. u. Hobby, G. L.: Amer. Rev. Resp. Dis., 82 (1960), 1. — Dietrichson: Nord. Med. (1960), 63, S. 807. — Domagk: Tuberk.-Arzt (1960), S. 559—563. — Eckardt, F.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 6, S. 333—345. — Eckley, G. M. u. Draper, H. R.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 6, S. 904—910. — Ekblom, B. u. Frisk, M.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 2, S. 153—167. — Favez, G.: Praxis, 49 (1960), 29, S. 698—699. — Favez, G.: Schweiz. Z. Tuberk., 17 (1960), 2, S. 117—120. — Fickel, G.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), 19, S. 1019—1020. — Galinsky, L. J. u. Gelperin, A.: Dis. Chest, 37 (1960), 6, S. 615. — Ganguin, H. G.: Z. Tuberk., 115 (1960), 1/2, S. 70. — Glynn, A. A. u. Michaels, L.: Thorax, 15 (1960), 2, S. 142—153. — Göttsching, Chr.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 423—443. —

Golding, A. M. B.: Thorax, 15 (1960), 15, S. 174—176. — Goll, K. H. u. Ewert, E. G.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), 23, S. 1225. — Grill, W.: Fortschr. Röntgenstr., 93 (1960), 1, S. 38—43. — Hartweg, H.: Fortschr. Röntgenstr., 92 (1960), 5, S. 477 bis 490. — Hasenhüttl, G.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 1000—1001. — Hertwig, B. u. Virchow, Chr.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 8, S. 530—542. — Hoffmann, L. u. Schröer, R.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), 25, S. 1243—1247. — Hollander, A. G. u. Chapman, C. E.: Amer. Rev. Resp. Dis., 82 (1960), 1, S. 91—95. — Holm, S., Rasmussen, K. N. u. Winge, K.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 3—4, S. 235—247. — Hopf, K.-H.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 7, S. 458—468. — Huggins, C. E.: Lancet (1959), S. 1059—1062. — Humphrey, H. I. u. Tchen, P.: Dis. Chest, 37 (1960), 5. — Igini, J. P. u. a.: Dis. Chest, 37 (1960), 2, S. 176. — Iwainsky, Kauffmann, G. W., Siegel, D. u. Gerischer, Chr.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 324—332. — Jesiotr, M.: Dis. Chest, 37 (1960), 6. — Kesztele, V.: Wien. med. Wschr., 110 (1960), 24/25, S. 521—522. — Kesztele, V.: Wien. med. Wschr., 110 (1960), 17/18, S. 393—394. — Kracht, J. u. Pliquett, R.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 282 bis 291. — Kreuser, F.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 6. — Kuntz, E.: Beitr. Klin. Tuberk., 123 (1960), S. 26—40. — Kuntz, E.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 405—422. — Levendel, L. u. Mezei, A.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 8, S. 542 bis 548. — Lorbacher, W.: Beitr. Klin. Tuberk., 121 (1959), S. 466 bis 522. — Lowys, P.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 9, S. 612—616. — Luntz, G. u. Austin, R.: Brit. med. J., 1 (1960), S. 1679—1684. — Magnin u. a.: Rev. tuberc. pneumol., 24, 1, S. 72—83. — Martin, K.-H. u. a.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 199 (1959), S. 326—334. — Mészáros, G. u. Simársky, J.: Z. Tuberk., 115 (1960), 1/2, S. 83 bis 89. — Müller, F.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 444—459. — Neumann, G.: Bull. eidg. Gesundh.-Amt (1960), 4, S. 101—120. — Neumann, G.: Ärztebl. Bad.-Württ. (1960), 5. — Norbäck, B. u. Göthman, B.: Thoraxchirurgie, 8 (1960), 2, S. 158—161. — Palva, T. u. Huhti, E.: Acta tuberc. scand., 39 (1960), 1, S. 67—75. — Pfaffenberg, R.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 8, S. 513—524. — Pfaffenberg, R. u. Jähler, H.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 314—323. — Pyle, M. M., Langston, H. T. u. Pfuetze, K. H.: Amer. Rev. Resp. Dis., 82 (1960), 1, S. 51—58. — Raffel, S. u. a.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 4, S. 555—561. — Razemon, P., Delacroix, R. u. Ribet, M.: Thoraxchirurgie, 8 (1960), 2, S. 167—177. — Reinhardt, K.: Radiol. clin., 29 (1960), 2, S. 74—82. — Renovanz, H. D.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 9, S. 621—630. — Renovanz, H. D.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 357—361. — Riebe, J.: Acta tuberc. scand., 39 (1960), 1, S. 24—33. — Roque, F. T.: Amer. J. med. Sci., 240 (1960), 1, S. 51 bis 54. — Sauer, Helmut: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1960). — Sauer, H. u. Werner, E.: Z. Tuberk., 115 (1960), 1/2, S. 90—92. — Seri, I.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 7, S. 452 bis 457. — Seri, I.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 460—465. — Simon, K.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 305—313. — Simon, K.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 9, S. 569—578. — Szilágyi, J. u. Mészáros, L.: Beitr. Klin. Tuberk., 123 (1960), S. 56 bis 62. — Schmitz, P. u. de Coster, A.: Acta med. belg. (1960), 1, S. 8—32. — Scholtze, H., Ehrhardt, E. u. Fünfgeld, E. W.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 7, S. 436 bis 450. — Scholtze, H. u. Ständer, H. St.: Fortschr. Röntgenstr., 93 (1960), 1, S. 44 bis 53. — Schumann, G. u. Helbig, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1960). — Schwabe, H.-K.: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 362—376. — Schwartz, Ph.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 3—4, S. 195—234. — Stähle, I.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 2, S. 91—104. — Stähle, I.: Acta tuberc. scand., 38 (1960), 2, S. 105—118. — Staritschkow, M. S.: Vestn. chir. Grekova, 83 (1959), S. 109. — Stein, Günther: Beitr. Klin. Tuberk., 122 (1960), S. 267—281. — Stein, S. C. u. Hetherington, H. W.: J. Amer. med. Ass., 173 (1960), S. 129—135. — Storey, P. B.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 6, S. 867—880. — Terris, M. u. Monk, M. A.: Amer Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 4, S. 513—517. — Trocmé: Rev. tuberc. pneumol., 24, 4, S. 516 bis 526. — Torriani, S. u. Ruggiero, T.: Lotta c. Tuberc., 27 (1957), 6, S. 500. — Valentin, H., Hollmann, W. u. Venrath, H.: Med. Welt (1960), 31, S. 1573—1579. — Vasquez, G. u. Lattimer, J. K.: J. Amer. med. Ass., 171 (1959), S. 29—33. — Vojtek, V.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 9, S. 605—611. — Webster, B. H.: Amer. Rev. Resp. Dis., 81 (1960), 5, S. 683—688. — Webster, B. H.: Dis. Chest, 31 (1957), 1, S. 104. — Webster, B. H.: Tuberculology, 17 (1958), 2, S. 33—35, S. 38—42. — Weingärtner, L.: Tuberk.-Arzt, 14 (1960), 9, S. 579—589. — Wolfart: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), 37, S. 1655—1657. — Wurm, K.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), 35, S. 1541 bis 1548. — Yang, G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 82 (1960), 1, S. 45—50. — Zenker, H.: Z. Tuberk., 115 (1960), 1/2, S. 56—59. — van Zwanenberg, D.: Amer. Rev. Resp. Dis., 82 (1960), 1, S. 31—41.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. Kurt Schlapper u. Dr. med. Werner Stocker, Sanatorium Eberbach, Kr. Heidelberg.

Panorama der ausländischen Medizin

Belgien: Juli-August 1960

Die verschiedenen Wirkungsweisen der Salizylotherapie

M. Roskam u. van Cauwenberghe (1), Lüttich, haben über dieses Thema einen Vortrag vor der Académie royale de Médecine de Belgique gehalten.

Roskam vertrat seit langem schon die Ansicht, Natriumsalizylat und Azetylsalizylsäure wirkten dadurch, daß die Aktivität des Hypothalamus, des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde angeregt werde. Die Autoren konnten zusammen eine große Anzahl von Argumenten zugunsten dieser Hypothese vorlegen. Ihre Beweisführung umfaßt einen experimentellen Teil (wobei sie die Ratte verwandten) und einen klinischen Teil. Die Tierexperimente zeigten einen frappierenden Parallelismus zwischen den Wirkungen einer Salizylämie von 35 mg% und den Wirkungen einer direkten ACTH-Injektion. In beiden Fällen wurden die Mengenbestimmungen an den Nebennieren vorgenommen, und es ergaben sich vergleichbare Resultate bei der Untersuchung der Fettverteilung dieses Gewebes und den verschiedenen Kortikoid-Werten im Plasma. Weitere Stoffe wurden gefunden, die auch die Kortikoidwerte beeinflußten, aber deren Wirkungen von anderen Gesichtspunkten aus völlig verschieden waren. Im übrigen erhielten die Forscher im Laufe ihrer klinischen Untersuchungen Ergebnisse, die sich mit der oben angegebenen Interpretation decken. Ein von van Cauwenberghe durchgeführtes Experiment am Hund konnte auf den Menschen übertragen und die Anwesenheit von ACTH im Blut eines salizyltherapierten Mannes nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen geben für die *Bouillaud*sche Krankheit (= akuter Gelenkrheumatismus) neue Richtlinien. Die Behandlung wird mit Cortison begonnen und dieses dann bald graduell durch die Salizylmedikation ersetzt. Auf diese Weise vermeidet man eine Störung der Achse Hypothalamus — Hypophyse — Nebennieren, und die Erfolge sind allgemein günstig.

Die humane Pentastomose

Eine Mitteilung von M. A. Fain (2) vom Tropenmedizinischen Institut der Universität Antwerpen beschäftigt sich mit den seltenen bekannten Fällen eines menschlichen Befalls mit Arthropoden. Es handelt sich um Pentastomosen, Tiere von einem primitiven wurmförmigen Typ mit einem charakteristisch spiralartig geformten Körper. Diese Parasiten setzen sich meistens in den Geweben von kleinen Nagetieren fest, wo sie die Larvenstadien durchlaufen. Wenn diese Zwischenwirte gelegentlich konsumiert werden, besonders von Affen oder sogar von Eingeborenen, finden sich die erwachsenen Formen in den Eingeweiden, insbesondere im Abdomen. Der Name Pentastomose ist vorwiegend zoologisch gerechtfertigt. Die Entdeckung dieser Parasiten, die mehrere Zentimeter lang und im allgemeinen in sich zusammengerollt, sehr zahlreich sein können, gelingt meistens bei der Autopsie, manchmal während eines chirurgischen Eingriffes. Sie werden auch bei der Radiographie gefunden, wo die toten Körper kalzifiziert sind. Die pathogene Rolle der Pentastomosen wurde aufmerksam untersucht, scheint aber von keiner großen Bedeutung zu sein.

Die Knochenlokalisationen des eosinophilen Granuloms

L. Jeanmart-Michez (3) von der Röntgenabteilung des Universitätskrankenhauses Saint-Pierre in Brüssel gibt in seiner Arbeit zunächst einen Überblick über die Ätiologie, die Pathogenese, die klinische, pathologisch-anatomische und radiologische Symptomatologie des eosinophilen Granuloms und versucht dann, die Beziehungen zwischen dieser Affektion und den *Hand-Schüller-Christian*schen und *Letterer-Siwe*schen Erkrankungen aufzuzeigen.

Durch mehrere klinische und histologische Beispiele versucht der Autor die nunmehr klassische Ansicht zu rechtfertigen, daß diese drei Affektionen verschiedene klinische Äußerungen eines und desselben fundamentalen pathologischen Prozesses sind: Erkrankung des retikulo-endothelialen Systems.

Es folgt dann die erschöpfende Darlegung von 3 Fällen mit eosinophilem Granulom, dessen Diagnose bioptisch bei männlichen Patienten mit den einzelnen Lebensaltern von 21 Monaten, 2 Jahren und 2½ Jahren bestätigt wurde. Sehr verschiedene knöcherne Lokalisationen wurden festgestellt. Diese 3 Fälle konnten vollständig geheilt werden, entweder durch Radiotherapie oder in Verbindung mit einem chirurgischen Eingriff.

Zwei Fälle von *Letterer-Siwe*scher Erkrankung werden besprochen, nämlich 2 kleine männliche Patienten im Alter von 2 Jahren und 3 Monaten und 2½ Jahren. Temporale und parietale Lokalisationen konnten nachgewiesen werden. Diese Fälle verliefen trotz kombinierter chirurgischer, radiotherapeutischer und medikamentöser Behandlung tödlich.

Disko-vertebrale Nekrose nach Aortographie

M. Demoulin (4) berichtet über die Nekrose eines Diskus und dessen zwei benachbarten Wirbelkörpern, die eine wenig bekannte Komplikation der Aortographie darstellt. Der Autor konnte 4 Fälle nach Anwendung eines Tri-Jod-Präparates beobachten, während mit einem Di-Jod-Präparat in einer langen Versuchsreihe keine Zwischenfälle auftraten.

Die klinische Symptomatologie tritt unmittelbar nach der Aortographie auf und hat eine Verlaufsdauer von ungefähr 6 Monaten. Im Vordergrund stehen Schmerzen und Fieber. Letzteres geht lange vor den Schmerzen zurück. Die radiologische Symptomatologie setzt 2—3 Monate später ein. Sie ist charakterisiert durch Einklemmung des Diskus, kortikale Destruktion der benachbarten Wirbelkörper, keine sklerotische Reaktion und die Existenz einer osteogenetischen Reaktion mit Bildung von osteophytischen Brücken.

Klinische Untersuchung eines neuen Pentaglukosid-Extraktes der Digitalis purpurea

R. Loraux u. A. Charlier (5) vom Hôpital Saint-Pierre, Löwen, teilen die Behandlungsergebnisse mit, die sie bei 50 Herz-Patienten mit einem neuen Pentaglukosid-Extrakt der Digitalis purpurea erhielten. Sie weisen nach, daß dieses Präparat eine Herzwirkung hat, vergleichbar dem Digitalin. Seine negativen chronotropen, negativen dromotropen, positiven bathmotropen Wirkungen sind unbestreitbar.

Die Pulsverlangsamung bei aurikulären Fibrillationen ist augenfällig, und die Umformung vom Vorhofflattern in aurikuläre Fibrillationen erscheint leicht. Außerdem bestätigen die zu dieser Umformung notwendigen Dosen die angenommene Äquivalenz zwischen einer Tablette des neuen Extraktes und 0,1 mg Digitoxin.

Für die schnelle Digitalisierung, wie sie bei Fällen von Tachykardie mit aurikulärer Fibrillation und Vorhofflattern indiziert ist, wird folgendes Schema vorgeschlagen:

10 Tabletten am 1. Tag, 7 Tabletten am 2. Tag, 5 Tabletten am 3. Tag und 4 und 3 Tabletten anschließend je nach Bedarf des einzelnen Patienten.

Für eine weniger schnelle Digitalisierung ist eine totale Dosis von 30—40 Tabletten zu empfehlen, ohne dabei die Menge von 5 Tabletten in 24 Stunden zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis schien im allgemeinen eher bei 2 als 1 Tablette zu liegen.

Intoleranzerscheinungen sind selten. Außer einfacher Nausea sahen die Autoren nur bei 6% (8%) von 51 behandelten Patienten Intoleranzerscheinungen. Abgesehen von den Fällen mit Vorhofflattern, wo die Dosen sehr massiv waren, konnten die digestiven Intoleranzerscheinungen (Nausea und Erbrechen) nicht in Beziehung zu einer Überdosierung gebracht werden. Weit höhere Dosen wurden anderen Patienten verabreicht, ohne daß diese Nebenerscheinungen zeigten. Die meisten dieser digestiven Intoleranzerscheinungen traten bei alten Patienten und bei solchen auf, bei denen bereits eine Digitalisierung vorgenommen war. Herzstörungen (2 Fälle mit extrasystolisch assoziiertem Rhythmus und 4 Fälle mit atrioventrikulärem Block) waren die Folgen einer Überdosierung und gingen schnell vorbei nach Absetzen der Therapie, die mit Kaliumchlorid oder Ephedrin kombiniert war. Wenn man sich an eine Dosierung mit einer bestimmten Höchstmenge hält, ist das Intoleranzrisiko gering. Diese Untersuchungen bestätigen, daß diesem Extrakt eine größere therapeutische Breite zuzuschreiben ist als anderen Digitalis-Präparaten.

Arterielle Prothesen, ihr Platz in der Arterienchirurgie

J. van der Stricht (6) vom Hôpital Saint-Pierre, Brüssel, versucht in einer Arbeit über dieses Thema, die arteriitischen Syndrome herauszustellen, die günstig auf eine Arterienplastik ansprechen. Die Existenz einer radiologisch sichtbaren segmentären Obliteration ist, allgemein gesehen, wenn auch noch unbefriedigend, eine Conditio sine qua non.

Außerdem muß man über die funktionelle Beschaffenheit des Gefäßnetzes stromabwärts unterrichtet sein. Es soll ein Gleichgewicht bestehen zwischen dem Volumen der Plastik und dem Volumen des Arteriensystems stromaufwärts und stromabwärts. Diese Bedingungen sind nur in etwa 25% der Arteriitis-Fälle jeder Art erfüllt. Die Zahl der operablen Patienten könnte jedoch durch eine frühzeitige Diagnostik und den Operationsentschluß erhöht werden.

Das arterielle Transplantat und insbesondere die Textilprothesen vervollständigen das chirurgische Behandlungsarsenal der Arteriitis, heben dabei aber nicht die Indikationen der lumbalen Sympathektomie auf.

Bei kurzen arteriellen Obliterationen bleibt die Thromboendarteriektomie der Eingriff der Wahl; bei längeren Obliterationen dagegen ist es vorteilhaft, die Arterienplastik und besonders die Textilprothesen anzuwenden.

Umfrage über die Byssinosis

R. Genot (7) von der Arbeitsmedizinischen Inspektion in Namur kam auf Grund der Ergebnisse dieser Umfrage zu der Schlußfolgerung: In zahlreichen Arbeiten haben ausländische Autoren die Byssinosis als Berufskrankheit angesehen. Genot konnte sich bei dieser Enquete, der 450 ausgesuchte Fälle in einer Fabrik unterzogen wurden, einen Überblick über diese Affektionen und über die Arbeitsbedingungen in Belgien verschaffen. Die Lektüre der technischen Bedingungen wird einen Überblick über die bereits erzielten Verbesserungen ergeben, doch sind diese Betriebe, die in der Weiterentwicklung begriffen sind, gewiß noch weiter verbesserungsbedürftig. Immerhin findet man im Schlußergebnis subjektive Beschwerden bei Spinnereiarbeitern viermal häufiger als bei den übrigen Fabrikarbeitern. Die beobachteten Symptome kommen also denjenigen von englischen und amerikanischen Kollegen beschriebenen gleich.

Diese Symptome sind offensichtlich auf den Baumwollstaub zurückzuführen und rufen keine Arbeitsunfähigkeit hervor. Es bestehen keine Beziehungen zwischen den gezeigten Beschwerden und dem Emphysem.

Es ist offenbar möglich, daß die feinen Baumwollstaubteile durch Bronchospasmus oder mechanische Einwirkung bei älteren Leuten, eine chronische Bronchitis mit kardialer Dekompensation hervorrufen können; es ist jedoch wissenschaftlich nicht möglich, diese in Verbindung zu dem Kontakt mit Baumwollstaub zu setzen.

Schrifttum: 1. Bull. Acad. Méd. Belgique, 24 (1960), 7, S. 462—515. — 2. Bull. Acad. Méd. Belg., 24 (1960), 7, S. 516—532. — 3. J. belge Radiol., 43 (1960), S. 135—176. — 4. J. belge Radiol., 43 (1960), S. 186—191. — 5. Acta clin. belg., 25 (1960), S. 41—64. — 6. Acta chir. belg., 59 (1960), S. 221—230. — 7. Arch. belges Méd. soc. (1960), 5, S. 339—357.

Buchbesprechungen

A. Oberniedermayr: **Lehrbuch der Chirurgie und Orthopädie des Kindesalters:** Unter Mitwirkung von versch. Fachgelehrten. Band I: Allgemeiner Teil, Spezieller Teil I, 375 S., 268 z. T. farbige Abb. in 528 Einzelbildern. Band II: Spezieller Teil II, 1087 S., 881 z. T. farbige Abb. in 1695 Einzelbildern. Band III: Bearbeitet von K. Idelberger: Orthopädische Erkrankungen des Kindesalters. 266 S., 103 Abb., Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959, Preis Band I und II zusammen Gzln. DM 535,—, Band III Gzln. DM 85,—.

Oberniedermayr widmete sein hervorragendes Werk seinem Lehrer *Drachter* und dessen Mitarb. *Hofmann*, deren vergriffenes Lehrbuch der Chirurgie im Kindesalter darin seine Fortsetzung findet.

Die allgemeine Chirurgie ist von Lutz (München) geschrieben. Sie wird eingeleitet durch anatomische und physiologische Vergleiche zwischen den vier Altersabschnitten des Neugeborenen, Säuglings, Kleinkindes und Schulkindes. Kennzeichen der pathologischen Reaktionen im Kindesalter sind Schnelligkeit, große Wandlungsfähigkeit und Neigung zu Extremen.

Ein Kapitel von Gelbke (Göttingen) behandelt die Möglichkeiten der Hauttransplantationen beim Kind und ein solches von Idelberger (Gießen) die Knochen-, Faszien- und Sehnentransplantationen.

Im Kapitel über die Anästhesie tritt Ressel (Denver, USA) sehr für die rektale Anästhesie ein und hebt besonders die beim Kleinkind erprobten Verfahren von *Ayre und Leigh* hervor.

Im folgenden speziellen Teil der Chirurgie des Kindesalters geht zuerst Tüben (Hannover) auf die chirurgischen Erkrankungen der Haut und Unterhaut und dann Gelbke auf die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit sehr anschaulichen Operationsskizzen ein. Von Gelbke und Tüben stammt die Bearbeitung der Erkrankungen im Bereiche des Kopfes und des Halses.

Im zweiten und Hauptband des Werkes behandelt Koncz (Göttingen) die Thoraxchirurgie. Bei der Trichterbrust empfiehlt der Autor die möglichst frühzeitige Operation, wenn die Deformation eine Progredienz zeigt. Unter den Lungenzysten unterscheidet der Autor die meist angeborenen Bronchuszysten (durch frühembryonale Hemmung der Aussprossung), die oft den ganzen Lappen einnehmenden Alveolarzysten und die interstitiellen Zysten. Von den Entwicklungsanomalien der Lungen hat die Sequestration, meist in Form polyzystischer Veränderungen eines Lungenunterlappens, dann in Form bronchiektatischer, pseudotumoröser und abszedierender Prozesse eine aktuelle Bedeutung. Die Bronchiektasen haben ihren Lieblingssitz in den posterobasalen Segmenten, besonders links. Erworbene Bronchiektasen sind meist zylindrisch-sackförmig, während die angeborenen eher zystisch sind. Zu den chirurgisch wichtigen Erscheinungen der kindlichen Lungentuberkulose werden die Indikationen zur operativen Behandlung gegeben.

Ein großes Kapitel widmet Koncz den angeborenen Herz- und Gefäßstörungen. Die einzelnen Formen und ihre Behandlung werden eingehend beschrieben.

In der Chirurgie der Speiseröhre und des Zwerchfells sind besonders die Atresien und ihre Komplikationen, dann die Verätzungsstrikturen und die Hiatus- und Zwerchfellbrüche von Bedeutung.

Das große Kapitel der chirurgischen Erkrankungen im Bereich des Abdomens leitet Reisch (Stuttgart) mit der Pathologie der Bauchwand ein. Beim Kleinkind steht hier besonders die Pathologie des Nabels im Vordergrund, die Infekte, der Nabelschnurbruch (Omphalozele), der Nabelbruch und schließlich die Erscheinungsformen der Persistenz des Urachus und des Ductus omphaloentericus.

Die Chirurgie der Bauchorgane hat Oberniedermayr (München) selbst bearbeitet. Auch beim Kind spielen die peritonealen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Bei der Pylorusstenose ist die chirurgische Therapie grundsätzlich die richtige. Bei Geschwüren des Magens und Duodenums sind chirurgische Eingriffe nur bei der Perforation oder Narbenstenose indiziert. Die hauptsächlichen Krankheiten des kindlichen Darmes, die Fehlbildungen, die Appendizitis, die Invagination und der Ileus sind ausführlich wiedergegeben. Für die operative Behandlung des kindlichen Leistenbruches wird das Prinzip empfohlen, nur den Bruchsack zu beseitigen und den äußeren Leistenring durch Pfeilernähte zu verengern. Anschließend behandelt Koncz den Pfortaderhochdruck.

Auch aus der Klinik von Oberniedermayr stammt der nächste größere Abschnitt über die Erkrankungen im Bereich des Urogenitaltraktes (Singer). Nach der Anatomie und Symptomatologie werden ausführlich die beim Kind zu verantwortenden urologischen Untersuchungsmethoden beschrieben. Zu den Hauptkrankheiten der inneren Harnorgane betont Singer, daß „bei chronischer oder rezidivierender Harninfektion so lange der dringende Verdacht auf eine Mißbildung, eine Konkrementbildung oder eine Tuberkulose besteht, bis das Gegenteil durch die Untersuchung bewiesen ist“. Bei den Geschwülsten der Niere im Kindesalter handelt es sich meistens um *Wilms*-Mischtumoren. Von großem Interesse ist zweifellos auch die Blasenhalsenge und die Blasenextrophie. Eine chirurgische Behandlung im Bereiche der Geschlechtsorgane erfordert vor allem die Phimose, bei der die Operation der Wahl die Zirkumzision ist, dann die Hodenretention und der Kryptorchismus. Bei der Retentio testis liegt die Bedeutung des retinierten Hodens in seiner Unterwertigkeit. Die Hypoplasie des Hodens ist hier nicht primär, ist also bedingt reversibel. Beim Kryptorchismus entstehen die Hodenhypoplasie und Hodenretention auf Grund fetaler Entwicklungsstörungen, d. h. Störungen der Geschlechtsdifferenzierung. Die Operation kann nur eine Verlagerung und keine Entwicklung eines normalen Hodens erreichen.

Im folgenden geht Gelbke ausführlich auf die Pathologie der Harnröhre ein. Die Hauptcharakteristika der Hypospadie sind die dystope Harnröhrenmündung und die Penisverkrümmung. Das Ziel der Therapie ist die Korrektur dieser beiden Hauptsymptome, nämlich die Aufrichtungsoperation und die Harnröhrenplastik (nach *Dennis Browne)* in zwei Sitzungen. Viel seltener ist die Epispadie. Bei den Stenosen und Strikturen der Harnröhre wird nach *Bengt Johanson* die Stenose in eine Hypospadie umgewandelt.

Frakturen und Luxationen im Kindesalter werden von Matzner (Bruchsal) beschrieben.

Ein Hauptkapitel ist auch dasjenige von Weber (München) über die Chirurgie des zentralen und peripheren Nervensystems. Sowohl die diagnostische Technik (Karotis-Vertebralis-Angiographie, zerebrale Pneumographie) als auch die operative Technik werden allgemein und speziell an Hand der Mißbildungen, Tumoren und Zysten und der Verletzungen des Gehirns, der zerebralen Krampfleiden und des Hydrozephalus und schließlich der Pathologie des Rückenmarks erörtert.

Den Schluß dieses Hauptbandes macht Derichsweiler (München) mit den kieferorthopädischen Aufgaben im Kindesalter.

Der dritte und letzte Band des Werkes handelt von den orthopädischen Krankheiten des Kindesalters. Idelberger (Gießen) führt den Leser zunächst in übersichtlicher Weise in die Untersuchungstechnik und allgemein in die angeborenen Mißbildungen,

dann speziell in die Systemerkrankungen des Skeletts (z. B. die Dysostosen), in die Allgemeinerkrankungen (z. B. die Rachitis), in die Tumoren, in die spontanen Osteonekrosen (z. B. die *Perthes*sche Krankheit), in die hormonellen Störungen (z. B. die Epiphysiolyse), die chronischen Entzündungen, die Krankheiten des Nervensystems (Poliomyelitis) und die Krankheiten der Muskeln und Sehnen ein und schließlich in die rein lokalen Erkrankungen des Rumpfes und der Extremitäten.

Oberniedermayr u. seine Mitarb. haben nicht nur ein ausgezeichnetes Lehrbuch für die Studierenden und für angehende Fachärzte geschaffen, sondern auch ein umfassendes Nachschlagewerk für jeden praktisch tätigen Chirurgen. Wie alle Lehrbücher des *Springer* Verlags, ist auch dieses vom Verlag aufs beste ausgestattet worden.

Prof. Dr. med. *R. Zenker*, München

W. A. Negowski: **Pathophysiologie und Therapie der Agonie und des klinischen Todes.** Neu bearbeitet und ergänzt in deutscher Sprache herausgegeben von Prof. Dr. Richard Kirsch. 282 S., 52 Abb., 6 Tab., Akademie-Verlag, Berlin, 1959. Preis geb. DM 39,—.

Bekanntlich haben sich gerade in der UdSSR besonders viele wissenschaftliche Arbeiten mit Wiederbelebungsproblemen bei agonalen Zuständen und bei bereits eingetretenem Tod befaßt; immer wieder drangen Berichte hierüber durch die Tagespresse zu uns, während nunmehr eine nüchterne monographische Darstellung vorliegt. Hervorzuheben ist, daß Negowski der Therapie in seinem Buch besonders viel Raum gab, einschl. der Beschreibung von methodischen Einzelheiten. Die Monographie gibt eine breite Übersicht über die einschlägige Grundlagenforschung in der UdSSR und umfangreiche Schrifttumsangaben. Die westeuropäische und amerikanische Literatur ist ebenfalls berücksichtigt (wenn auch begreiflicherweise nicht in Vollständigkeit, was ja den Rahmen einer Monographie auch sprengen würde). So bringt das Buch für alle an Reanimationsfragen interessierten Ärzte, nicht etwa nur für Physiologen und Experimental-Pathologen, einen bisher fehlenden Überblick über die wichtigen Arbeiten der sowjetischen Schule.

Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*, München

Hermann Nunberg: **Allgemeine Neurosenlehre auf psychoanalytischer Grundlage.** Mit einem Geleitwort von Sigmund Freud. 2. verm. u. verb. Aufl., 435 S., Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1959, Preis Gzln. DM 38,—.

Alle psychoanalytisch Interessierten, die aus zeitlichen Gründen das umfangreiche Werk *Freuds* nicht im Original lesen können, werden die Zweitauflage dieser 1931 erstmals erschienenen Übersichtsarbeit begrüßen. Andere psychotherapeutische Lehren werden nicht diskutiert. *C. G. Jung* ist nur mit drei Arbeiten aus den Jahren vor 1909 erwähnt. Alle wesentlichen *Freud*schen Erkenntnisse und Deutungen werden jedoch klar und verständlich formuliert, wobei freilich auch manche der überspitzten und überlebten Theorien wiedergegeben werden, wie etwa die Behauptung, daß „jedes neurotische Symptom ... also ein Stück des unterdrückten Sexuallebens" darstelle.

In einem Geleitwort hat Freud 1931 das Buch *Nunbergs* die „vollständigste und gewissenhafteste Darstellung einer psychoanalytischen Theorie der neurotischen Vorgänge" genannt. Dem Referenten ist auch aus den späteren Jahren kein Buch bekannt, das eine bessere Einführung in die Lehren *Freuds* bietet.

Dr. med. *R. Krahl*, München

Franz Fiebig: **Vorbeugende Gesundheitspflege in der täglichen Praxis.** Mit Beiträgen zahlreicher Autoren. Mit einem Geleitwort von Bundespäsident Dr. H. Lübke. 532 S., 106 Abb., Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1960, Preis Gzln. DM 42,—.

Dem Erscheinen dieses Buches gerade im augenblicklichen Zeitpunkt kommt eine ganz besondere Bedeutung zu. Erstmalig in dieser erschöpfend zusammenfassenden Form werden ärztliche Forderungen, die schon lange im Raume stehen, wissenschaftlich fundiert. Bei der Reform der sozialen Krankenversicherung soll neben der heilenden auch die vorsorgende Gesundheitspflege eingebaut werden. Unsere Krankenversicherung besteht seit 75 Jahren. Sie entstand in dem damals notwendigen Bestreben, einem großen Teil der Bevölkerung im Krankheitsfalle den Schutz zu geben, für den der einzelne nicht aufkommen konnte. Seitdem hat sich viel geändert. Die ganze Wandlung der sozialen Struktur und die Fortschritte der medizinischen Forschungsergebnisse verlangen auch bei der sozialen Krankenversicherung den Einbau einer vorsorgenden Gesundheitspflege. Sie ist eine besondere Aufgabe des noch vorhandenen Hausarztes, den es vor allem unter den Landärzten noch gibt. Kein Arzt kann heute die Notwendigkeit der Schutzimpfungen, der Schwangerenbetreuung und notwendiger Untersuchungen für Heilverfahren der verschiedensten Art ablehnen. Das Buch von Fiebig wendet sich in erster Linie an den Praktiker und Hausarzt, der die Schutzimpfungen, soweit sie nicht Zwang sind, populär machen soll, der sich für die Schwangeren- und Säuglingsbetreuung einsetzen muß, der schließlich das Kind über Spielalter, Schulzeit, Lehrjahre bis zu der Eheberatung als Hausarzt überwacht, der sich ganz besonders auf dem Lande um die, wie kein anderer, überlastete Bauernfrau kümmern soll, bevor sie völlig zusammenbricht.

Der dringliche Appell der deutschen Gesellschaft für Chirurgie vor einigen Jahren über die Notwendigkeit der Tetanusschutzimpfung ist ungehört verklungen, nicht bei uns Landärzten, aber bei der sozialen Krankenversicherung, die dafür nicht aufkommt.

Es ist Fiebig gelungen, einen hervorragenden Mitarbeiterstab von Fachärzten zu gewinnen, die sich seit Jahren mit den Problemen der vorbeugenden Gesundheitspflege beschäftigen. Im Rahmen einer kurzen Buchbesprechung ist es nicht möglich, zu allen Arbeiten Stellung zu nehmen. Die allgemeinen hygienischen Forderungen hat Klose dargestellt; die psychohygienischen Abhandlungen schrieb in ausgezeichneter Form Villinger. Über Schutzimpfungen berichtet Kleinschmidt. Die Frühdiagnose der Herz- und Kreislaufschäden besprechen Hochrein und Schleicher, die sich seit Jahren dafür einsetzten. Über die vorbeugende Gesundheitspflege in der Schwangerschaft schrieb Kepp, über Säuglings- und Kleinkindbetreuung Gött, über orthopädische Störungen Lindemann. Das gerade für den praktischen Arzt so wichtige Kapitel rechtzeitiger Erkennung von Tuberkulose schrieb Brecke.

Es muß betont werden, daß der Verlag das Buch in besonders schöner Ausführung herausbrachte; dafür gebührt ihm Dank und Anerkennung.

Es soll dies Buch für alle Ärzte ein Berater auf dem Gebiete der vorbeugenden Gesundheitspflege sein. Wir wollen hoffen, daß die schließlich erarbeitete Reform der sozialen Krankenversicherung wirklich eine Reform wird, daß sie gerade an diesen hier dargestellten Aufgaben nicht vorbeigeht. Wir hoffen, daß sie auch in dem Sinne eine Reform wird, daß sie dem praktischen Arzt wieder Zeit gibt, sich diesen Aufgaben zu widmen, die gerade in der guten Zeit besten Arzttums ihre Synthese fand und wieder finden soll: Vorbeugen und Heilen!

Dr. *Karl Guth*, Kirchheim a. Eck, Rheinpfalz

KONGRESSE UND VEREINE

14. Österreichischer Ärztekongreß Van-Swieten-Tagung in Wien

vom 17.—22. Oktober 1960

E. E. Reimer, Wien: **Diagnostische und Therapeutische Probleme der akuten Leukämie der Erwachsenen.**

Seit Einführung der Steroidbehandlung ist die durchschnittliche Lebenserwartung bei der akuten Leukämie von 3 auf 7 Monate angestiegen. Aber auch ein Anstieg der Leukoseerkrankungen in den letzten Jahren konnte statistisch einwandfrei nachgewiesen werden, und zwar stieg der Leukämiemortalitätsanteil an der Gesamtsterblichkeit in Österreich in den letzten zwanzig Jahren von 0,29 auf 0,51%. *Bock* erwähnt, daß sich an seinem Material (Kinder und Erwachsene) das Verhältnis von chronischer zu akuter Leukämie, das vor 10 Jahren noch 5:1 betrug, jetzt auf ein Verhältnis von 1:1 verschoben hat. An der Wiener Klinik (nur Erwachsene) war das Verhältnis vor 10 Jahren ebenfalls 5:1 und beträgt jetzt 3,7:1 (340 Patienten). Die Therapie der akuten Leukosen ist eine Dreimitteltherapie: Steroide, Purin- bzw. Folsäureantagonisten und Bluttransfusionen. Von den Antimetaboliten hat sich beim Erwachsenen insbesondere das Purinethol bewährt. Eine wesentliche Bedeutung kommt auch der Therapie der Komplikationen zu. Bei den akut verlaufenden Lymphadenosen ist die alleinige Steroidbehandlung (2—3 mg/kg Körpergewicht täglich) die Therapie der Wahl, wobei von manchen Autoren auch Tagesdosen von 1000 mg empfohlen werden. Dabei kommt es in etwa 80% der Fälle zu einer totalen Remission, die allerdings oft von einer agranulozytotischen Phase mit großer Infektneigung eingeleitet wird. Die Komplikationen der Steroidbehandlung, wie Auslösung eines *Cushing*-ähnlichen Bildes und Soor, sind weitgehend bekannt. Bei der unreifzelligen Leukose wird eine sofortige Purinethol-Therapie (durchschnittlich 2,5 mg/kg täglich bei einer Gesamtdosis von maximal 2000 mg) und die Verabreichung von höheren Steroiddosen (etwa 100 mg pro die) gefordert. Bei der aleukämischen Form muß man sich ebenfalls mit der alleinigen Steroidbehandlung begnügen und erst bei Leukozytenwerten ab 15 000 die zusätzliche Purinetholgabe fordern. Der ideale Therapieerfolg ist die Totalremission, die allerdings nur bei 14 von 70 Patienten gesehen werden konnte. Auch in der Remission ist eine Erhaltungsdosis von 20—30 mg eines Prednisolonpräparates angezeigt.

R. Klima, Wien: **Probleme bei der Behandlung der chronischen Leukämie des Erwachsenen.**

Von den derzeit in Verwendung stehenden Zytostatika wurde eingangs der Stickstoff-Lost, der eine selektivere Wirkung als die Röntgenbestrahlung hat und das lymphatische Gewebe mehr als die granulopoetischen Zellen angreift, erwähnt. Ein Derivat desselben, das Endoxan, erreicht seine Wirksamkeit erst an seinem Angriffspunkt, da das Molekül erst dort aufgeschlossen wird. Dadurch hat es selbstverständlich eine weitaus geringere Toxizität. Aber auch bei diesem Präparat ist eine ständige Kontrolle des Patienten angezeigt, und es ist ebenso wie der Stickstoff-Lost bei starker Nausea, Erbrechen und Haarausfall abzusetzen. Auch das Leukeran hat seine Hauptindikation bei der lymphatischen Leukämie, wobei 50—80% der Fälle ein positives Ergebnis zeigen. Es hat darin eine ähnliche Wirkung wie TEM und TEPA, wobei allerdings die beiden letztgenannten Präparate schlechter verträglich und schlechter steuerbar sind als das Leukeran. Im Gegensatz zu den bisher genannten Zytostatika hat das Myleran (Sulfabutin) eine ausgesprochene Affinität zum granulopoetischen Gewebe. Die Therapie der chronischen Myelose, die früher eine durchschnittliche Überlebensdauer von höchstens 3 Jahren hatte, ist erst eine Stoßtherapie und dann eine Dauertherapie nach Erreichen der Remission. Es sollen die Intervalle zwischen den akuten Verschlechterungen durch diese Dauerbehandlung (mindestens 2—3mal wöchentlich 2 mg Sulfabutin) verlängert werden. Eine Behandlung der lymphatischen Leukämie ist bei den Fällen, die keinerlei klinische Zeichen bieten, nicht notwendig. Kommt es zu massiven Lymphknotenschwellungen, Splenomegalie, Hämorrhagie, Hämolyse, Dysproteinämie mit Antikörpermangel, Überempfindlichkeitsreaktionen und Stoffwechselstörungen (besonders der Harnsäure), so ist die Indikation zur Behandlung gegeben, wobei aber nie der Versuch, eine Vollremission zu erzielen, angestellt werden soll, da dabei der Blutbildungsapparat schwerst geschädigt werden kann.

H. G Wolf, Wien: **Skelettveränderungen bei malignen Hämoblastosen im Kindesalter.**

Nach Besprechung der diagnostischen Möglichkeiten der bei Kindern häufig gesehenen Meningo-Encephalopathia leucämica — deutlich erhöhte Zellzahl (fast ausschließlich Paramyeloblasten) im Liquor, erniedrigter Zuckergehalt und erhöhter Eiweißgehalt, sowie röntgenologisch häufig Sprengung der Schädelnähte — ging der Vortragende auf die häufigsten Skelettveränderungen ein und demonstrierte eine Menge einprägsamer Röntgenbilder und teils auch pathologisch-anatomischer Präparate, wobei besonders die Platyspondylie bei den akuten Leukosen ins Auge springt. Diese Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule können allerdings auch nach hoher Prednisolonbehandlung gesehen werden. Schließlich wurde noch erwähnt, daß beim Kind jede therapieresistente Arthritis äußerst suspekt für das Vorliegen einer malignen Blutkrankheit sei.

H. Chiari, Wien: **Die pathologische Anatomie der retikulären Erkrankungen.**

Unter retikulären Erkrankungen versteht man krankhafte Prozesse, welche die Retikulumzelle betreffen. Diese können örtlich umschrieben oder generalisiert vorkommen. In letzter Zeit sind diese Erkrankungen anscheinend häufiger geworden. Während sie 1940 1,3% des Sektionsmaterials ausmachten, betrugen sie 1955 2,5%. Die Retikulumzellen stehen morphologisch den embryonalen Mesenchymzellen nahe, besitzen einen chromatinarmen, lockeren Kern und haben die Fähigkeit, Gitterfasern zu bilden. Diese Fasern lassen elektronenmikroskopisch eine Querstreifung erkennen. Die Retikulumzellen finden sich im lymphoretikulären Gewebe der Lymphknoten, in den *Payer*schen Plaques des Darmes, im Thymus, in der Milz und im Knochenmark sowie als retikuläre Uferzellen in den Gefäßen und als *Kupffer*sche Sternzellen in der Leber. Zu dem erweiterten RES zählt man auch Zellen in der subendothelialen Interferenzzone (aktives Mesenchym). Die Zellen des retikulo-endothelialen Systems besitzen folgende Funktionen: 1. Speicherungsvermögen für exogene (z. B. Farbstoffe) und endogene Stoffe (Cholesterin, Lipoide u. a.), 2. Phagozytose, 3. Antikörperbildung (Funktion der Plasmazellen) und 4. großes reaktives Proliferationsvermögen. Angesichts dieser Multipotenz der Retikulumzellen ist es nicht verwunderlich, daß die pathologische Anatomie mannigfaltig sein kann. Nach *Uhlinger* werden die generalisierten retikulären Erkrankungen eingeteilt in 1. Speicherungsretikulosen (M. *Gaucher, Hand-Schüller-Christian*sche Krankheit u. a.), 2. infektiös reaktive, 3. hyperplastische und 4. dysplastische retikuläre Erkrankungen.

H. Schulten, Köln: **Klinik und Therapie der Erkrankungen des retikulären Systems.**

Das Retothelsarkom ist zu trennen vom Lymphosarkom, als das es früher diagnostiziert wurde. Die Erfahrung hat gezeigt, daß heute das Lymphosarkom viel seltener beobachtet wird als das Retothelsarkom. Histologisch kann man beim Retothelsarkom Gitterfasern nachweisen. Es gibt eine lokalisierte und eine generalisierte Form. Das lokalisierte Retothelsarkom kann in den Lymphknoten oder aber in fast allen Organen auftreten. Früher oder später kommt es auch beim anfänglich lokalisierten Retothelsarkom zur Generalisierung. Blutbild, Blutsenkung können zuerst normal sein, später finden sich unspezifische Blutbildveränderungen in Form einer hypochromen Anämie bei niedrigem Serumeisen, selten Monozytose. Klinisch kann das Retothelsarkom, besonders wenn es am Hals beginnt, einer Lymphogranulomatose ähnlich sein. Man findet jedoch kein Hautjucken und keinen Alkoholschmerz. Therapeutisch wird, solange es lokalisiert ist, zuerst eine Röntgenbestrahlung durchgeführt. Wenn mehr als vier Lokalisationen vorhanden sind, wird zytostatisch behandelt, und zwar mit Stickstoff-Lost, Endoxan oder Leukeran und Prednisolon in einer Dosierung von 200 mg/die verabreicht. — Ob beim Morbus *Waldenström* ein einheitliches Krankheitsbild vorliegt, ist noch fraglich. Dieses Krankheitsbild ist durchaus nicht sehr selten. Früher wurde es wahrscheinlich als atypisches Plasmozytom oder lymphozytäre Retikulose diagnostiziert. Das klinische Bild ist uncharakteristisch. Es bestehen Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsabnahme, petechiale Blutungen, Trockenheit der Schleimhäute der Nase, des Auges und der Mundhöhle, Akrozyanosen, hohe Senkung und häufig Lymphknotenschwellungen und Milztumor. — Das Plasmozytom gehört ebenfalls zu den retikulären Erkrankungen. Nosologisch verhält sich das Plasmozytom einerseits wie ein maligner Tumor, andererseits tritt es meist schon primär systemisiert auf. Neben lokalisierter Zerstörung des Knochens führt es auch zu einem diffusen Befall des Knochens, der röntgenologisch als Osteoporose imponiert. Hervorzuheben ist bei dieser Erkrankung die besonders starke Infektanfälligkeit. Therapeutisch läßt sich das Plasmozytom nur schwer beeinflussen. Bei den bösartigen Verlaufsformen ist die Therapie meist ohne Erfolg. Daneben gibt es relativ gutartige Formen, die keiner Therapie bedürfen. Manche Fälle sprechen auf Urethan etwas an; ungefähr gleiche Erfolge sind mit Endoxan zu erzielen. Mittels Prednisolon lassen sich die Knochenschmerzen und auch die blutchemischen Veränderungen bessern, jedoch nicht das Wachstum der Zellen hemmen.

W. Auerswald, Wien: **Möglichkeiten der elektrophoretischen und sedimentationsanalytischen Charakterisierung von Paraproteinen.**

Für die Erkennung der Paraproteine sind in der Praxis die Wanderung im elektrischen Feld und die Sedimentation in der Ultrazentrifuge von Wichtigkeit. Das Myelomserum zeigt eine Vermehrung des Gesamteiweißes und in der Elektrophorese eine schmale Zacke, die in der Hälfte der Fälle im Gamma-Globulin-, in 40% im Beta-Globulin-Bereich und in den wenigen anderen Fällen im Alpha-Globulin-Bereich liegt. In der Ultrazentrifuge finden sich die pathologischen Eiweißkörper in der Sedimentationsklasse 7 S; es wurden aber auch Paraproteine in anderen Bereichen z. B. 3 S gefunden. Die pH-Abhängigkeit der Mobilität ist gleich wie bei den normalen Gamma-Globulinen. Das Paraprotein beim Morbus *Waldenström* findet sich in den Sedimentationsklassen 15—32 S. Für die Bildung von Paraproteinen scheint die Verknüpfung durch randständige Sulfhydrilgruppen entscheidend zu sein. Die breite Streuung in der Ultrazentrifuge zeigt, daß es sich nicht um einheitliche Eiweißkörper handelt. Zu den Paraproteinen zählen auch die Kryoglobuline. Sie zeichnen sich durch besondere Labilität bei Temperaturen unter 37 Grad aus. Sie werden beim Plasmozytom, beim Morbus *Waldenström*, beim Retothelsarkom, aber auch bei Hepatitis und essentiell gefunden. Sie haben eine Sedimentationskonstante zwischen 7 und 27 S. Der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper ist ein atypisches Protein, das aus einer Vielfalt von Komponenten besteht. Er hat eine Sedimentationskonstante zwischen 2,4 und 4,4 S. Das Molekurlargewicht beträgt nur ca. 35 000. Auf Grund dieses niedrigen Molekurlargewichtes kann er das Nierenfilter passieren.

R. Bieling, Wien: **Pathologie der Viruserkrankungen.**

Den einfachsten Fall einer Virusinfektion stellt z. B. die Grippe dar: innerhalb von Stunden nach Eindringen der Viren kommt es zur Zerstörung der Zellen, wodurch neue Viren freigesetzt werden. Die darauf folgende Virämie geht jedoch ohne Metastasenbildung einher. Dem gegenüber verläuft z. B. die Poliomyelitis in zwei Phasen: 1. Eindringen in die Darmwand und in die Bauchorgane ohne besonderen zytopathogenen Effekt (= Befallskrankheit). Meist heilt der Infekt in dieser Phase ab. Nur selten dringen nach einem Intervall in der zweiten Phase die Viren in die Ganglienzellen ein und zerstören diejenigen, deren Stoffwechsel gesteigert ist und deren Zellenzyme in voller Funktion sind (= Hauptkrankheit). Es erfolgt also bereits im präparalytischen Stadium die Virusausscheidung und damit die Infektion der Umgebung. Auch die Hepatitisinfektion verläuft in zwei Phasen (Gastroenteritis — hepatozellulärer Ikterus).

E. Lauda, Wien: **Klinik und Therapie der virusbedingten Infektionen in der Inneren Medizin.**

Nach Schilderung der einzelnen Virusinfekte (Coxsackie, Common cold, Viruspneumonie etc.) wird betont, daß eine Unterdrükkung dieser Infekte im Kindesalter nicht wünschenswert sei, da die Immunität später fehle. Charakteristisch für die Viruserkrankungen ist das Nichtansprechen auf alle Arten von Antibiotika. Lediglich die sehr großen Viren der Psittakose, Ornithose, Katzenkratzkrankheit und des Lymphogranuloma inguinale reagieren auf Tetracycline. Cortison sollte nicht wahllos gegeben werden; eine absolute Indikation stellt nur der Grippekrupp dar. Seren sind nur bei Tollwut und eventuell bei Grippe wirksam. Einen großartigen Ausblick gibt allerdings die *Sabin*sche Polioimmunisierung mit einem oralen Antigen, das infolge der Ausscheidung durch den Stuhl und der damit verbundenen Verschleppung auch zu einer stillen Feiung der Umgebung führen kann.

K. H. Spitzy, Wien: **Pathogene Staphylokokkeninfektionen in der Inneren Medizin.**

Bei der Therapie ist auf eine energische und hochdosierte Antibiotikabehandlung Wert zu legen. Zur Verfügung stehen folgende Antibiotika: Penicillin V (20mal wirksamer als Penicillin G; bis 80 000 000 Einheiten täglich), Erythromycin, Streptomycin (nur in Kombination mit Penicillin) und die Tetracycline. Die Behandlung der Wahl stellt eine Kombination von 4 g Chloramphenicol i. v. mit 2 g Erythromycin per os dar. Neuere jedoch toxische Antibiotika sind Kanamycin, Ristocytin und Vancomycin. Autovakzine stehen eher im Hintergrund. Kortikosteroide sind nur bei Schockzuständen indiziert.

E. Moritz, Klagenfurt: **Die Bedeutung der Salmonelleninfektionen für das geänderte Krankheitsbild der typhösen Erkrankungen.**

Bei etwa gleichbleibender Typhus- und Paratyphusmorbidität hat die Zahl der Salmonelleninfektionen der Enteritisgruppe in den letzten Jahren stark zugenommen. Ihre Ausbreitung wird durch erkrankte bzw. als Ausscheider fungierende Tiere (Katzen, Hunde, Rinder, Schweine etc.) sowie durch die Importe von infizierten Eiern und salmonellenhaltigen Futtermitteln (z. B. enthielt Fischmehl aus Angola in 100 g 18 verschiedene Salmonellenstämme) sehr stark begünstigt. Klinisch ist das Krankheitsbild durch Erbrechen, Durchfälle (z. Teil schleimig) und Fieber gekennzeichnet. Als Erreger findet sich im Einzelfall sehr häufig Salmonella typhi murium. Es sollte daher auch bei leichten und kurzdauernden Durchfällen immer der Stuhl untersucht werden. Durch die modernen Antibiotika ist der Verlauf der Paratyphus A- und B-Fälle auf etwa 3—4 Tage abgekürzt. Das Mittel der Wahl stellt Chloromycetin dar, nur in leichtesten Fällen können Sulfonamide verwendet werden. Ein besonderes therapeutisches Problem stellen Dauerausscheider dar.

H. Zischinsky, Wien: **Wandlungen im Bilde der akuten Infektionskrankheiten des Kindes.**

Wie das epidemische Auftreten und Wiederschwinden der Diphtherie in den letzten 150 Jahren in Wien zeigt, weisen die Infektionskrankheiten sehr starke Schwankungen in ihrer Häufigkeit auf (Diphtherieepidemien um 1810, 1860, 1926 usw.). Derzeit hat die Diphtherie einen absoluten Tiefstand erreicht (1960 bisher nur 10 Erkrankungsfälle). Seit der letzten schweren Epidemie in den Jahren 1942—1944 hält sich die Zahl der Scharlachfälle um 1500 jährlich (1959 nur 1 Todesfall). Die Komplikationen sind sehr selten geworden. Masernfälle sind reichlich vorhanden, verlaufen jedoch ebenfalls komplikationsarm. Auch die infektiösen Darmerkrankungen sind heute spärlich und zeigen eine Mortalität von etwa 4%. Bei der Poliomyelitis ist eine Wandlung des klinischen Bildes zur bulbärenzephalitischen Form eingetreten. Weiters haben auch seröse Meningitiden und vor allem auch die Pilzerkrankungen zugenommen.

K. Fellinger, Wien: **Moderne Differentialdiagnose und Therapie akuter und chronischer Gelenkserkrankungen.**

Da das rheumatische Fieber eine Zweitkrankheit nach einer Streptokokkeninfektion darstellt, sollte bei jedem anhaltenden Fieber zwischen dem 6. und 18. Lebensjahr an ein rheumatisches Fieber gedacht werden. Die Therapie der Wahl des manifesten rheumatischen Fiebers stellt heute das Cortison dar. Zur Rezidivprophylaxe können entweder Dauersulfonamide oder Dauerpenicilline ohne wesentliche Gefahr der Heranzüchtung resistenter Stämme gegeben werden. Dadurch können 80% der Rezidive verhindert werden. — Das vollentwickelte Bild der primär chronischen Polyarthritis bietet im allgemeinen keine besonderen diagnostischen Schwierigkeiten. Differentialdiagnostisch kommen zu Beginn vor allem ein schleichendes rheumatisches Fieber und im Alter Arthrosen in Frage. Die Beurteilung der Erfolge der Kortikosteroidtherapie sind vor allem bei den Schwierigkeiten, die sich einer Langzeittherapie entgegenstellen (Geld- und Zeitaufwand, ungenügende Auswahl der Patienten und eventuell mangelndes Interesse der Patienten an der Arbeitsfähigkeit), recht schwierig. Im folgenden wurden die Behandlungserfolge am klinikeigenen Material aufgezeigt: Langzeitbehandlung (2—4 Jahre mit maximal 10 mg Prednisolon täglich) ergab bei 22 Frühfällen 11 sehr gute Erfolge, und 19 Patienten blieben arbeitsfähig. Bei 32 mittelschweren Fällen gab es 2 Besserungen, 23 waren unverändert und 7 zeigten eine Verschlechterung. Eine Langzeitbehandlung schwerer Fälle hat nur dann einen Sinn, wenn mit Dosen von maximal 10 mg Prednisolon das Auslangen gefunden werden kann.

A. Böni, Zürich: **Frühdiagnose und Therapie des beginnenden Morbus Bechterew.**

An ein Frühstadium wird man denken, wenn es sich um einen männlichen leptosomen Patienten zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr handelt, die Infektanamnese stumm ist und die „rheumatischen" Sensationen vorwiegend nachts und in der Frühe auftreten. Die Schmerzen im Frühstadium treten als Lumbalgien, Ischialgien, Arthralgien und Interkostalneuralgien auf. Nach einigen Monaten finden sich dann meistens Steifigkeit der LWS, Veränderung der Iliosakralgelenke (Röntgen: verwaschene und gezähnte Begrenzung des Gelenksspaltes, eventuell Tomographie und *Basson*aufnahme, da eines der Hauptsymptome) und eine Senkungsbeschleunigung. Differentialdiagnostisch kommen im Frühstadium grippale Infekte, akute und primär chronische Polyarthritiden, Dermatomyositiden und Diskushernien in Frage. Die derzeitige Therapie besteht in Antiphlogistika (Butazolidin: Beginn 600 mg, zweimonatige Erhaltungsdosis 200—400 mg, Kortikosteroide zur Abstoppung eines entzündlichen Schubes während der Röntgenbestrahlung), Röntgenbestrahlung (900 r je Feld, Gesamtdosis 4000 r) und mindestens vierwöchiger Badekur.

H. Clauser, Freiburg/Breisgau: **Psychogene Störungen durch Einflüsse des heutigen Lebensstils.**

Seiner Schätzung nach leidet die Hälfte aller Patienten an einem Intelligenzkomplex; die Leistungsinsuffizienz führe zur Kompensation bzw. Überkompensation. Es sei ein Drang der heutigen Menschen, ihre große Intelligenz in jeder Situation zu beweisen, sie wollen immer imponieren. Die Ursache für das daraus resultierende neurotische Geschehen liegt in einem realen Intelligenzmangel begründet. Je mehr dieser Mangel dominiert, desto ausgeprägter ist das Verhalten des Patienten. Die sinnvolle Therapie für die verschiedenen psychogenen Störungen in der heutigen Zeit wäre die Führung der Patienten zu Wagemut oder Demut, je nachdem, ob ein Minderwertigkeits- oder Intelligenzkomplex vorliegt.

K. Kundratitz, Wien: **Die kindliche Neurose durch Zivilisationseinflüsse.**

Die mannigfach neurotisierenden Einflüsse wie z. B. von Radio, Fernsehen, Reklame, Schundliteratur, Kino und Lärm üben oft primär ihre Wirkung auf die Eltern und erst sekundär auf die Kinder aus. Die klinischen Bilder dieser neurotischen Störungen beim Kind sind sehr mannigfach. Besonders vegetative Störungen, Schweißausbrüche, häufiger Farbwechsel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Leistungsabfall, Konzentrationsschwäche, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Herzbeschwerden mit fallweisen Ohnmachtsanfällen, epileptoide Zustände, Hustenreiz bis Asthma bronchiale, spastische Obstipation, Menstruationsstörungen, Nabelkoliken, Pavor nocturnus etc. stehen im Vordergrund. Ebenso wurde eine signifikante Zunahme der Ulkuskrankheit beobachtet.

E. Zdansky, Basel: **Schädigungen durch Röntgendiagnostik und Strahlentherapie.**

Manifeste Röntgenschäden werden vom Arzt heute nur sehr selten gesehen und treten fast ausschließlich bei grober Fahrlässigkeit auf. Die Gefahr der Spätschäden und hier besonders der genetischen ist selbstverständlich immer noch gegeben. An unmittelbaren Schäden kann neben einer Dermatitis und Ulzeration auch eine Anämie und Leukopenie beobachtet werden. Ebenso ist das zentrale Nervensystem bei weitem nicht so strahlenresistent wie früher allgemein angenommen wurde. Auch Darmstenosen und Spontanfrakturen werden gelegentlich nach einer entsprechenden lokalen Röntgenbestrahlung gesehen. Schließlich wurde auch das nicht sehr seltene Bild einer Strahlenpneumonie erwähnt. Experimentell wurde bewiesen, daß es keinen Schwellenwert in Hinsicht auf biologische Schädigungen gibt. Schon die geringste Dosis kann mutagene Störungen hervorrufen; nur ist dieses Risiko sehr gering. Wenn man aber die Häufigkeit der Röntgenuntersuchungen so gering wie möglich hält und auch die Schutzmaßnahmen exakt einhält, so kann die Gefahr einer Leukämie oder eines Karzinoms im Vergleich zum Wert der Röntgendiagnostik als verschwindend klein bezeichnet werden. Genetische Schäden, die im Tierversuch eindeutig nachgewiesen werden konnten, sind beim Menschen bis heute noch nicht zur Beobachtung gekommen, allerdings sind diese Schäden durchwegs rezessiv vererblich und mit Spontanmutationen identisch und daher von diesen praktisch nicht zu trennen.

H. Zacherl, Wien: **Mutterschaft im Zeitalter der Vollbeschäftigung.**

Für die Schwangerschaft und die Geburt ist wohl die Art der Beschäftigung von einer gewissen Bedeutung, aber von weitaus größerer Wichtigkeit ist, daß die erwerbstätigen Frauen, abgesehen von der Art ihrer Beschäftigung, die zeitgerechte Untersuchung und die regelmäßigen Kontrollen meist nicht besuchen können. Die Pyelitis kommt bei der erwerbstätigen Graviden wesentlich häufiger vor, ebenso die Toxikose. Wenn auch eingangs erwähnt wurde, daß die Art der Arbeit von keiner besonders großen Bedeutung ist, so muß doch von einer anstrengenden körperlichen Frauenarbeit eindringlich abgeraten werden, da die Häufigkeit der Beckenanomalien und damit die pathologischen Geburten mit der Schwere der Arbeitsbedingungen deutlich zunehmen. Dieser Einfluß ist um so größer, je jünger die Mädchen bei ihrem Arbeitsantritt sind. Auch auf die Geburts- und Wehentätigkeit hat der Beruf einen Einfluß, und zwar in der Art, daß die Rigidität der Beckenmuskulatur bei der berufstätigen Frau stärker in Er-

scheinung tritt als bei der im Haushalt tätigen, und es ist erwähnenswert, daß die an der Klinik eingerichtete Schwangerschaftsgymnastik zu 85% von im Haushalt tätigen Frauen besucht wird.

O. Novotny, Wien: **Lärmschäden, Verhütung und Behandlung.**

Die subjektiven Beschwerden äußern sich zuerst in Ohrensausen. Dieses Symptom aber tritt bei sehr vielen Erkrankungen auf und ist unspezifisch. Charakteristisch für den Lärmarbeiter jedoch sind die Angaben, daß das Ohrensausen besonders am Freitag auftritt und sich über das Wochenende bessert, oder daß es während des Urlaubs schwindet und nach der Wiederaufnahme der Arbeit bald wiederkehrt. Die spezielle Untersuchung mit dem Audiogramm ermöglicht die genaue Diagnose. Das stumpfe Schädeltrauma führt zwar zu einer ähnlichen Kurve, ist aber durch die Anamnese vom Lärmschaden abzugrenzen. Besonders ist die mittlere Frequenz zwischen 500 und 2000 Hertz betroffen und so kann es auch zur Einschränkung des Hörbereiches kommen. Eine Behandlung der Hörschäden ist nicht möglich. Unser therapeutisches Eingreifen muß sich auf die Prophylaxe beschränken und muß das Eindringen des Lärms besonders in das Ohr verhindern, was durch Kopfhörer, die sogar in Schallhelme eingebaut werden können, bewerkstelligt wird. Die Erzeugung von lärmarmen Maschinen und die Einrichtung von Schalldämpfmitteln müssen den Techniker beschäftigen und liegen außerhalb ärztlicher Tätigkeit.

G. Schimert, München: **Die sogenannte Managerkrankheit.**

Es gibt derzeit keine befriedigende Klassifikation dieser Menschengruppe. Vielleicht sind es Ehrgeizige oder Menschen, die in ihrer Kindheit ein seelisches Trauma erlitten haben bzw. Schwierigkeiten mit dem Vater hatten. Sicherlich spielen neben konstitutionellen auch erbliche Faktoren eine Rolle. Entscheidend ist die Einwirkung des Managertums auf die Grundkrankheit, auf die Sklerose bzw. ihre Komplikationen, von denen die arterielle Thrombose, die intramurale Gefäßblutung und die Quellung arteriosklerotischer Veränderungen zu nennen wären. Erst die Komplikationen führen zur Katastrophe und treten immer rasch und niemals langsam ein. Die permanente psychische Spannung und die Übermüdung sind hierfür Wegbereiter. Die Aufgabe des Arztes in der Behandlung und Verhütung der Komplikationen wird es sein, darauf hinzuweisen, daß solche gefährdeten Personen eine cholesterinarme Diät mit reichlichem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zu sich nehmen sollten und eine regelmäßige — das wurde besonders betont — körperliche Belastung wichtig für die Verhütung der katastrophalen Komplikation, der Koronarthrombose, sei.

St. Loos, Wien: **Zahnkrankheiten, eine Zivilisationskrankheit.**

Bei den prähistorischen sowohl wie bei den heute lebenden Primitiven finden sich fast durchwegs völlig kariesfreie Gebisse. Mit steigender Zivilisation stieg die Frequenz der Zahnkaries und der Erkrankungen des Parodontiums vom Altertum bis zur Gegenwart, mit einem vorübergehenden Absinken im Mittelalter, kontinuierlich an. Untersuchungen ergaben, daß völlig heterogene Kostformen, gleich ob kohlehydrat- oder eiweißreich, solange sie im primitiven Milieu bleiben, nicht zu einer Schädigung des Kauorgans führen, wohl aber die zivilisierte Weichkost, vor allem die raffinierten Kohlehydrate. Nach *Lammers* ist besonders raffinierter Zucker und seine Produkte, in weicher, klebriger Form, besonders zwischen den Mahlzeiten gegeben, in hohem Maße kariesfördernd. Von Bedeutung für die Gesunderhaltung der Zähne sind schließlich auch gewisse Mineralstoffe. Es ergibt sich somit als Konsequenz zur Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Zahnschmelzes und des Paradontiums: Prophylaxe in der Gravidität in Form der Mineralstoffzufuhr, Fortsetzung in der Wachstumsperiode, auch beim Erwachsenen noch wirksam; Fluor-Applikation; kräftig zu kauende, konsistente Nahrung; faserreiche Kost (Apfel als Bettsteigerl statt Zuckerl).

Dr. med. *Ernst Gisinger*, Wien

Oberhessische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Medizinische Abteilung Gießen

Sitzung am 8. November 1960

W. Sandritter, Frankfurt/M: **Methoden und Ergebnisse der quantitativen Histochemie.**

Es wird ein Überblick der methodischen Möglichkeiten der quantitativen Histochemie gegeben und ihre Anwendung an mehreren Beispielen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, der Virusinfektion, der Krebsforschung und des Zellwachstums demonstriert. Die heutigen Arbeitsweisen umfassen schon fast das gesamte elektromagnetische Spektrum mit der Röntgenhistoradiographie und Interferenzmikroskopie für Trockengewichtbestimmungen an biologischen Objekten und die Photometrie im ultravioletten (Nukleinsäurebestimmungen, Pigmentanalysen) und sichtbarem Licht (*Feulgen*photometrie für DNS, Fastgreenfärbung für Histoneiweißkörper usw.). Durch Anwendung aller dieser Methoden können viele Probleme der pathologischen Anatomie unter neuen Gesichtspunkten bearbeitet werden. Als Beispiele werden die Cytomegalia infantum genannt: Der DNS-haltige Kerneinschlußkörper konnte als körperfremde DNS gekennzeichnet werden, da diese DNS nicht mit Histoneiweißkörpern, sondern anderen, wahrscheinlich Viruseiweißkörpern, verbunden ist. Aus dem Problemenkreis der Tumorpathologie werden typische DNS-Verteilungsmuster (Stammlinien) von malignen Tumoren nach *Feulgen-* und UV-Photometrie sowie Veränderungen der Histonproteine dieser Geschwulstzellen demonstriert. Zur Charakterisierung von Tumorzellen werden weiterhin Wachstumskurven (Trockengewicht) von Einzelzellen in der Interphase vorgelegt und dieses Zellwachstum in einem farbigen Interferenzmikrokinematographischen Film vor Augen geführt.

(Selbstbericht)

Ärztegesellschaft Innsbruck

Sitzung vom 30. Juni 1960

K. Thums, St. Pölten: **Neuere Fragen und Ergebnisse der Humangenetik.**

Während nach 1945 in Deutschland und Österreich die Erbforschung am Menschen zunächst zum Erliegen kam, wurden andernorts wichtige neue Ergebnisse erzielt, und zwar sowohl mit den alten eigenständigen Methoden der Humangenetik wie auch durch die Bearbeitung neuartiger Fragestellungen und durch die Einführung neuer Untersuchungsmethoden. So dient die Familien- und Sippenforschung bei der Feststellung der Erbgänge jetzt auch der Genanalyse, sie hat die Problematik der Heterozygotenfrage vertieft und erweitert und die Voraussetzungen für eine genetische Bevölkerungsanalyse mitgeschaffen. Nach einer Zusammenstellung von *v. Verschuer* wurden bisher 374 autosomale Gene in den 22 Chromosomenpaaren und 38 gonosomale Gene festgestellt und dadurch die Kenntnis vom Aufbau des Genotypus wesentlich erweitert, ohne daß bei den autosomalen Genen bisher die Zuordnung an ein bestimmtes Chromosom möglich gewesen wäre. Durch das Studium des Homozygotieeffekts dominanter Gene und des Heterozygotieeffekts rezessiver Gene wurde die Relativität des Dominanz- bzw. Rezessivitätsbegriffes unterstrichen. In der angloamerikanischen Erbbiologie pflegt man, zunächst ohne Berücksichtigung spezieller Erbgänge, gewisse Erbanlageträger unter dem Begriff der „genetic carriers" zusammenzufassen, etwa analog den Bazillenträgern bzw. -ausscheidern in der Epidemiologie. Auch auf dem Gebiet der empirischen Erbprognoseforschung (*Rüdin*) wurden neue Ergebnisse erzielt, so etwa über die genetische Zusammengehörigkeit vielgestaltiger klinischer Bilder des schizophrenen Formenkreises oder über die Spezifität der Erbveranlagung für das manisch-depressive Irresein. Eine besondere Erweiterung des Verständnisses für das Erb- und Umweltverhältnis verschiedener pathologischer Merkmale hat die intensiv betriebene Zwillingsforschung gebracht, wobei besonders

auf die Ergebnisse der Nachuntersuchungen an dem *v. Verschuer*schen Tuberkulosematerial, auf die Zwillingsuntersuchungen bei verschiedenen Krebsformen und auf andere Zwillingsstudien eingegangen wurde. Auch in der Erbpsychiatrie sind mit der Zwillingsmethode in den letzten Jahren vertiefte Erkenntnisse gewonnen worden. Eine ganz neue Problemstellung wurde in die Humangenetik durch das Studium der Phänokopien eingeführt, das u. a. zum Aufbau einer systematischen Pathologie des Embryonal- bzw. Fötallebens geführt hat. Schließlich haben die Forschungen über die biochemische Struktur der Gene und neuerdings auch die Zytogenetik zu grundlegenden neuen Ergebnissen geführt. So steht es jetzt fest, daß der menschliche Chromosomensatz aus 23 Chromosomenpaaren besteht und daß auch beim Menschen für gewisse Abwegigkeiten und Mißbildungen chromosomale Anomalien verantwortlich erscheinen, so etwa eine Trisomie hinsichtlich eines kleinen Autosoms für die mongoloide Idiotie, bei der regelmäßig eine Chromosomenzahl von 47 gefunden wurde. Auch das *Klinefelter*-Syndrom ist karyologisch durch 47 Chromosome (2 X-Chromosomen und 1 Y-Chromosom) gekennzeichnet, der Superfemale-Typus ebenfalls durch 47 Chromosome mit 3 X-Chromosomen, während beim *Turner*-Syndrom (Status *Bonnevie-Ullrich)* nur 45 Chromosome (1 X-Chromosom, und zwar das vom Vater stammende, daher kein Y-Chromosom, das von der Mutter stammende X-Chromosom fehlt) vorhanden sind. In einem in der letzten Zeit wiederholt referierten Fall einer Kombination einer mongoloiden Idiotie mit einem *Klinefelter*-Syndrom fanden sich 48 Chromosome, nämlich die für die mongoloide Idiotie kennzeichnende Trisomie des kleinen Autosoms und die XXY-Kombination des *Klinefelter.* Trotz dieser Fülle neuer Ergebnisse und Erkenntnisse lassen die praktischen Folgerungen daraus, nämlich die so notwendigen Maßnahmen der angewandten Humangenetik (Eugenik) vielenorts noch alles zu wünschen übrig.

(Selbstbericht)

Ärztlicher Verein München e. V.
Vereinigung der praktischen Ärzte Bayerns e. V.

Gemeinsame Sitzung am 6. Oktober 1960

H. P. Jung: **Die postrenale Anurie.**

Nach Art und Wirkungsort einer die Anurie auslösenden Schädigung wird zwischen der prärenalen, renalen und postrenalen Anurie unterschieden. Gegenüber den zahlreichen Ursachen, die eine renale Anurie bewirken, sind es im wesentlichen drei, die zur postrenalen Anurie führen: 1. Steine im Nierenbecken, am Harnleiterabgang und im Harnleiter. 2. Kompression des Harnleiters durch Tumormassen oder Einscheidung durch Narben. 3. Strikturen, Stenosen oder Tumore des Harnleiters. Daraus leiten sich auch die Synonyme ab: Hohe Sperre, Subrenale-, Verstopfungs- oder Obstruktionsanurie. Während bei der prärenalen und renalen Anurie die Urinproduktion versiegt, ist diese — wenigstens zum Beginn der Erkrankung bei der postrenalen Anurie noch erhalten.

Die auffällige Zunahme des Harnsteinleidens in den letzten Jahren brachte auch häufiger eine Obturation der oberen Harnwege durch Steine. Bei der Zusammenstellung unserer Fälle von Steinverstopfung mit nachfolgender Anurie zeigte sich das überraschende Ergebnis, daß in den letzten sieben Jahren die Urate mit 39 alle anderen Steinarten zusammen mit 30 Fällen überwiegen. Meistens sind kleine Steine im Harnleiter oder bei Uraten auch Steinnester Ursache der Verstopfung, während größere, z. B. Korallensteine im Nierenbecken den Abfluß zwar behindern und zur Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystemes führen, jedoch nur selten obturieren.

Zahlenmäßig überwiegt an unserem Krankengut die postrenale Anurie in den Jahren 1952—1959 mit 98 Fällen = 76% die prärenale und renale mit 31 = 24%. Die Steinverstopfung betrifft das männliche Geschlecht stärker, während die Anurie infolge Kompression des Harnleiters durch Tumormassen bei Frauen (Kollumkarzinom) häufiger ist. Die reflektorische Anurie ist sehr selten, wir haben sie nicht beobachten können. Gewöhnlich sind es doch kleine Konkremente, die erst nach erschöpfender Diagnostik festgestellt werden können.

Eine exakte Anamnese ist vor allen klinischen Untersuchungen zu erheben. Oft genug kann hierdurch die Ursache der Anurie geklärt werden. Vorausgegangene Steinabgänge, Koliken, Koagel, Karzinome und Metastasen lenken den Verdacht auf eine Verstopfung, außerdem weisen Koliken und die Klopfempfindlichkeit der Nierengegend auf das noch funktionstüchtige, nun gestaute und gespannte Organ hin. Durch Katheterung der Blase wird eine Abflußbehinderung im Harnröhrenbereich (Prostata) ausgeschlossen.

Die akute Form der Anurie (gewöhnlich nach Steinverschluß) bedeutet in den ersten Tagen keine drohende Gefahr, weder von seiten der erst allmählich zunehmenden harnpflichtigen Substanzen im Serum noch durch Verschiebung der Elektrolyte. Beim chronischen Verlauf dagegen (nach langsam zunehmender Kompression des Harnleiters, bei Stenosen und Strikturen), liegen neben einer Erweiterung des Hohlsystems immer eine Parenchymschädigung sowie eine Retention harnpflichtiger Substanzen, eine Azidose und eine Verschiebung der Elektrolyte (Kaliumanstieg) vor.

Mit einer Röntgenaufnahme lassen sich zwar schattengebende Konkremente feststellen, jedoch ist die Beurteilung wegen der starken Luftfüllung infolge der reflektorischen Ruhigstellung des Darmes sehr erschwert.

Die Entlastung der Niere ist das erste Ziel der Therapie, während die Entfernung des Abflußhindernisses erst in zweiter Linie interessiert. Bei jeder Anurie unklarer Ursache sind von der Blase aus die Harnleiter bis ins Nierenbecken zu sondieren. Ein so gewonnener Urin bestätigt das Vorliegen einer Verstopfung. Eine wiederholt mißlungene Sondierung bei weiterbestehender Anurie erfordert das Anlegen einer Nierenfistel. Wenn bei diesem Eingriff das Hindernis nicht gefunden und beseitigt wird, kann die Erholung des Patienten und die Normalisierung der blutchemischen Werte für weitere diagnostische Maßnahmen abgewartet werden, da das erste Ziel, der unbehinderte Urinabfluß, erreicht ist. Der Harninfekt bedeutet eine gefürchtete Komplikation bei der postrenalen Anurie. Die Voraussetzung für sein Abklingen ist der freie Urinabfluß. Oft genug hat sich hier die Nierenfistel als lebensrettend erwiesen, besonders auch deshalb, da bei einer Abflußbehinderung alle Chemotherapeutika wirkungslos bleiben.

Die Erholung der Nierenfunktion hängt vom Grad der Nierenschädigung ab. Bei der akuten Form ist sie gewöhnlich unbedeutend, bei der chronischen Form jedoch müssen besonders der Elektrolythaushalt sorgfältig überwacht und verlorene Elektrolyte ersetzt werden. Die Flüssigkeitszufuhr richtet sich nach dem Ausscheidungsvermögen, Ein- und Ausfuhr müssen aufeinander abgestimmt werden, um eine Überwässerung zu vermeiden.

H. Moll: **Die Möglichkeiten der Therapie bei akutem Nierenversagen.** Ausführlich in ds. Wschr., 102 (1960), Nr. 17, S. 835

(Selbstbericht)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 17. Juni 1960

H. Braunsteiner u. A. Schimatzek: **Juvenile Hypertonie.**

Bei einer 15j. Patientin mit therapieresistenten Druckwerten von 240/140 mm Hg wurde nach Ausschluß aller anderen diagnostischen Möglichkeiten eine Aortographie durchgeführt, die eine Verengung der rechten Nierenarterie ergab. Es wurde eine rechtsseitige Nephrektomie durchgeführt, im Anschluß daran sanken die Druckwerte allmählich zur Norm. Drei Jahre nach der Operation ist die Patientin völlig beschwerdefrei, die Blutdruckwerte betragen 130/80 mm Hg.

Aussprache: E. Pick: Die Wichtigkeit der Nephrektomie bei juveniler Hypertonie mit *Goldblatt*mechanismus geht aus einer

Beobachtung an einem 20j. Mann mit Lumbalspondylitis und fixierter Hypertonie hervor, bei dem es 2 bis 3 Jahre nach Feststellung der letzteren zu einer Nephrosklerose mit Urämie und tödlichem Ausgang kam.

W. Denk fragt den Vortragenden, ob bei juveniler Hypertonie die Anzeige zur thorakolumbalen Sympathektomie, mit der früher gute Resultate erzielt wurden, nicht mehr gestellt wird. Falls bei der nephrektomierten Patientin wieder Hochdruck auftritt, käme diese kaum gefährliche Operation doch in Frage.

Schlußwort: H. Braunsteiner: Nochmaliger Hinweis auf die Möglichkeit der raschen, irreversiblen Progredienz bei diesen Fällen. Notwendigkeit einer langen postoperativen Beobachtungsdauer.

H. Denck: **Erfolge mit Kunststoffprothesen.**

Kunststoffröhren finden in den letzten Jahren zur Überbrückung arterieller Verschlüsse und Defekte in zunehmendem Maße Verwendung. Zur Zeit werden gekräuselte Teflon- und Dacronprothesen verwendet. Die wichtigsten Indikationen sind die arteriellen Verschlußkrankheiten, die Aneurysmen und Einzelfälle maligner Tumoren, welche nur unter Mitnahme großer Arterien entfernt werden können. Bei den Verschlußkrankheiten stellt der lange Segmentverschluß bei klinischem Stadium II und III die ideale Indikation dar, bei Stadium IV (Gangrän) sind die Resultate schlechter. An der I. Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz (Prof. Dr. *G. Salzer*) habe ich bisher 11 alloplastische Transplantationen durchgeführt, und zwar 9mal bei obliterierenden Gefäßkrankheiten und je einmal bei Aneurysma und Beckensarkom. 4mal wurde femoropopliteal, 3mal iliopopliteal und 4mal iliofemoral transplantiert. 3mal konnte durch die Transplantation eine normale oder annähernd normale Durchblutung wiederhergestellt werden, wobei auch Fälle mit Gangrän erfolgreich operiert werden konnten. 3 der erfolgreich operierten Patienten werden vorgestellt.

Aussprache: M. Wenzl: An der II. chirurgischen Universitäts-Klinik wurden bis jetzt 30 By-pass-Operationen wegen arteriosklerotischer peripherer Durchblutungsstörungen durchgeführt. Da mit Homoiotransplantaten und Nylon-Prothesen keine guten Resultate erzielt werden konnten, verwendeten wir nun die von *De Bakey* entwickelten Dacron-Prothesen. Bei 15 Fällen konnten wir auch bei ausgedehnten, bilateralen Gefäßverschlüssen, die eine Überbrückung von der Aorta über die Art. femoralis bis in die Art. poplitea notwendig machten, sehr gute Resultate erzielen. Die Fälle, bei denen eine Amputation unvermeidlich gewesen wäre, bekamen als Ausdruck der verbesserten Durchblutung in der Peripherie wieder deutlich tastbare Pulse.

E. Deutsch: **Medikamentös induzierte Fibrinolyse.**

Die fibrinolytische Therapie bezweckt die Auflösung bereits bestehender frischer Thromben. Aus Tierversuchen (*Ambrus*) geht hervor, daß dies bei Thromben, die nicht älter als 3 Tage sind, möglich ist. Die indirekten Fibrinolytika (in fallender Aktivität: Pyrogene, Nikotinsäure, Nikotinsäureamid, E-Shock, Adrenalin, Azetylcholin) bewirken in vivo die Freisetzung eines Aktivators, der das fibrinolytische Ferment aktiviert. Ihre Wirkung ist befristet, erschöpfbar und von unangenehmen Nebenerscheinungen begleitet. Die direkten Fibrinolytika greifen selbst in das fibrinolytische System ein. Hierher gehören die Aktivatoren (wie Streptokinase und Urokinase) sowie das fibrinolytische Ferment selbst. Letzteres konnte in einem aktivatorfreien Präparat untersucht werden. Es kann einstweilen noch nicht so weit angereichert werden, daß es in therapeutisch aktiven Mengen appliziert werden könnte. Streptokinase liegt in hochgereinigter Form vor und kann therapeutisch angewendet werden. Die Dosierung hat individuell zu erfolgen, da die einzelnen Patienten über sehr unterschiedliche Mengen an Antistreptokinase verfügen. Die erforderliche Dosis wird im Streptokinaseresistenztest bestimmt. Die errechnete Menge wird in 10 bis 20 Minuten injiziert, dann werden zwei Drittel der errechneten Dosis pro Stunde über viele Stunden infundiert. Die Kontrolle der Therapie erfolgt mit Hilfe der Euglobulin-Lyse-Zeit und der Thrombinzeit. Während dieser Therapie findet man freien Aktivator und freies Fibrinolysin im Blut. Bei zu hoher Dosierung kann das Profibrinolysin aufgebraucht werden, was die Therapie nicht unwirksam macht, da der Thrombus immer reichlich Profibrinolysin adsorbiert enthält. Als Nebenwirkungen kommt es zu einer vorübergehenden Verminderung von Fibrinogen, der Faktoren V und VIII, zur Ausbildung eines Antithrombins und in den folgenden Tagen zu einem Anstieg der Immun-Antistreptokinase. Die bisher verfügbaren, als menschliches Fibrinolysin deklarierten Präparate, enthalten nur eine kleine Menge Fibrinolysin. Ihre geringe Wirkung ist auf den in den Präparaten enthaltenen Aktivator zurückzuführen. An die fibrinolytische Therapie ist immer sofort eine Antikoagulantienbehandlung anzuschließen, um den Erfolg zu erhalten. Sie ist bei frischen arteriellen und venösen Thrombosen und bei Lungenembolien indiziert.

Aussprache: W. Auerswald: Die geringe Plasminaktivität von Handelspräparaten konnnte von uns bestätigt werden. Auf spontanem Weg gewonnene Plasminpräparationen erscheinen vor allem wichtig, da sie eine bessere Standardisierung der Testmethoden des fibrinolytischen Systems ermöglichen. Wäre es möglich, unter Anwendung von Aktivatoren und einer gewissen Erschöpfung von Anti-Plasmin durch Plasmin in großer Menge eine resultierende in-vivo-Aktivität zu erzielen? Wie weit wäre Urokinase als wahrscheinlich für den Menschen nicht antigener Aktivator von praktischer Bedeutung?

M. Wenzl: Experimentelle Untersuchungen mit Actase zur Vermeidung von Thrombosen in Kunststoffprothesen, die zur Überbrückung von künstlich gesetzten Defekten im Bereich der V. cava sup. verwendet wurden, zeigten keinen Erfolg. Bei schon aufgetretenen Thrombosen konnte lediglich eine Andauung des Thrombus festgestellt werden.

R. Gottlob: Wiederholt wurden nach Embolektomien Thrombosen an der Nahtstelle beobachtet. Durch lokale Injektion von Streptokinase konnten die Gefäße ziemlich schnell wieder durchgängig gemacht werden. Anfrage, ob eine schnellere Lysis bei ganz frischen Thromben beobachtet wurde.

Schlußwort: E. Deutsch: Zu *Auerswald* möchte ich sagen, daß es mir durchaus möglich erscheint, nach ausreichender Aktivierung des Systems so große Mengen an Fibrinolysin zu applizieren, daß sie auch tatsächlich zur Wirkung kommen. Abschließend kann noch nichts gesagt werden, da sichere Antiplasminbestimmungen erst möglich geworden sind, seit wir von *Auerswald* ein entsprechend reines Präparat zur Verfügung haben. Über die Urokinase fehlen mir eigene Erfahrungen, doch ist in Amerika die Diskussion noch nicht abgeschlossen, ob Urokinase tatsächlich nicht antigen ist. Die schlechten Erfolge von *Wenzl* sind dadurch zu erklären, daß er ein verhältnismäßig wirkungsloses Präparat verwendet hat. Mit Streptokinase hätte er wahrscheinlich bessere Erfolge gehabt, wofür auch die Beobachtungen von *Gottlob* sprechen. Ob der Thrombus 10 Minuten oder 2 Stunden alt ist, ist wohl ohne Bedeutung, nicht aber, ob er 1, 2 oder mehr Tage alt ist. (*Selbstberichte*).

KLEINE MITTEILUNGEN

Ausbildungs- und Prüfungsordnungen für med.-techn. Assistentinnen, Masseure usw.

In den Jahren 1957 und 1958 sind die Rechtsverhältnisse, insbesondere die Berufsausübung einer ganzen Reihe von ärztlichen Helfern im engeren und weiteren Sinne gesetzlich geregelt worden. (Krankenschwestern, Krankenpfleger, Kinderkrankenschwestern: durch das Krankenpflegegesetz vom 15. 7. 1959; Masseure, med. Bademeister, Krankengymnasten: Ges. v. 21. 12. 1958; med.-technische Assistentinnen: Ges. v. 21. 12. 1958.)

Der in den Gesetzen vorgesehene Erlaß von Ausbildungs- und Prüfungsordnungen durch den Bundesinnenminister ist nunmehr für alle genannten Berufsgruppen erfolgt. Während die Prüfungsordnung für Krankenschwestern (Krankenpfleger) und Kinderkrankenschwestern bereits am 22. 4. 1959 (BGBl. I S. 236) erlassen wurde, sind die Ausbildungs- und Prüfungsordnung für medizinisch-technische Assistentinnen, für Masseusen und für Masseure und medizinische Bademeister sowie für Krankengymnasten unter dem 7. 12. 1960 (BGBl. I S. 874 ff.) veröffentlicht worden.

Damit ist bei all diesen ärztlichen Hilfsberufen die Gewähr dafür gegeben, daß künftig die Ausbildung wie die Prüfungen nach einheitlichen Gesichtspunkten vorgenommen werden.

Alle genannten Personen unterliegen der beruflichen Schweigepflicht, weil sie entweder „berufsmäßig tätige Gehilfen des Arztes" (z. B. Krankenschwestern) oder aber „Angehörige eines anderen Heilberufes" sind, „der eine staatlich geregelte Ausbildung erfordert" (z. B. Masseure; vgl. § 300 StGB).

Dr. jur. *Georg Schulz*, Hannover-Kleefeld, Wallmodenstr. 62

Tagesgeschichtliche Notizen

— Von einer gelungenen Eizellenbefruchtung außerhalb des menschlichen Körpers wird aus Italien berichtet. Prof. D. Petrucci von der Universität Bologna ließ eine Eizelle, die von einer am Unterleib operierten Frau stammt, in der Retorte durch menschliches Sperma befruchten. Die Eizelle wurde 29 Tage lang in einer sog. biologischen Wiege am Leben erhalten, in einem luftleeren, gleichmäßig erwärmten Gefäß, dem Plasma einer Schwangeren zugeführt wurde. Der Vorgang der Befruchtung und die weitere Entwicklung der Eizelle wurden gefilmt.

— Bad Wiessee am Tegernsee bereitet sich auf zwei große internationale Wintersportveranstaltungen vor. Der traditionelle Nachttorlauf mit der alljährlich stark besetzten in- und ausländischen alpinen Schielite findet am 23. Januar und die 6. Deutschen Versehrten-Schiwettkämpfe mit internationaler Gästeklasse (9 Nationen, alpine und nordische Disziplinen), finden am 18./19. Februar 1961 statt.

— Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina hat zu neuen Mitgliedern ernannt in die Sektion Pathologie und patholog. Anatomie: Proff. Dres. med. Günter Bruns, Halle, Hermann Chiari, Wien, Andreas Werthemann, Basel. In die Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe: Proff. Dres. med. Nikolaos K. Louros, Athen, Gerhard Schubert, Hamburg.

— Medizinalrätin a. D. Dr. med. Hilda Schönecke, ehem. Chefärztin der Kinderheilstätte „Satteldüne" in Nebel auf Amrum, ist mit dem Bundesverdienstkreuz am Bande ausgezeichnet worden.

— Dr. med. Andreas Szirmai, Stuttgart, Facharzt für Laboratoriumsdiagnostik, ehem. Chefarzt in Budapest, wurde zum o. Mitglied der wissenschaftlichen Academy in New York und der französischen hämatologischen Gesellschaft in Paris gewählt.

Hochschulnachrichten: Düsseldorf: Prof. Dr. med. P. A. Jaensch, Obermedizinalrat a. D. wurde das große Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland verliehen. — Prof. Dr. med. H. Th. Schreus, o. Prof. für Dermatologie, wurde zum Ehrenmitglied der Brasilianischen Dermatologischen Gesellschaft ernannt. — Doz. Dr. Heinrich Rodeck wurde zum ärztlichen Direktor der Vestischen Kinderklinik Datteln ernannt.

Hamburg: Der em. o. Prof. für Radiologie, ehem. Chefarzt des Strahleninstituts im Allg. Krankenhaus St. Georg, Dr. med. Hermann Holthusen, wurde von der *Rudolf-Virchow*-Gesellschaft in New York zum Ehrenmitglied ernannt.

Marburg: Der Doz. für Öffentliches Gesundheitswesen Dr. med. H. Hornung und der Doz. für Physiologische Chemie Dr. med. H. Schmitz wurden zu apl. Proff. ernannt. — Der Doz. für Chirurgie Dr. med. H. Hartmann wurde zum Chefarzt der Chirurgischen und Urologischen Klinik der Städt. Krankenanstalten in Remscheid gewählt. — Dr. med. G. Kottmeyer habilitierte sich für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

München: Dem Priv.-Doz. für Innere Medizin Dr. med. W. Trummert wurde das „Croix de Chevalier" vom französischen Orden der „Palmes Académiques" verliehen.

Todesfälle: Der em. o. Prof. der Physiologie in Würzburg, Dr. med. et. phil. Edgar Wöhlisch, starb am 22. November 1960 im Alter von 70 Jahren. — Prof. Dr. med. Dr. phil. K. Thiele, em. Prof. mit Lehrstuhl für Psychiatrie und Neurologie an der Humboldt-Univ. Berlin, ist im Alter von 72 Jahren gestorben.

Korrespondenz: Eine Ausstellung über die Deutsche Universität in Prag, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Medizinischen Fakultät, plant der „Verband der sudetendeutschen Ärzte e. V.". Zu diesem Zwecke bittet er die Besitzer einschlägigen Schrifttums, von Urkunden, Büchern, Bildern usw. um Mitteilung über das zur gegebenen Zeit leihweise zur Verfügung stehende Material. Anschrift: „Verband der sudetendeutschen Ärzte e. V.", München 27, Holbeinstraße 16.

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Diese Nummer enthält Blatt 664: Prof. Bruno Valentin. Vgl. das Lebensbild von G. Hohmann, ds. Wschr. (1960), 38, S. 1804 f.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/26. Tel 53 00 79; Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39–41.